



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 199 27 976 A 1**

⑤ Int. Cl.⁷:
G 01 R 33/30

②① Aktenzeichen: 199 27 976.4
②② Anmeldetag: 18. 6. 1999
④③ Offenlegungstag: 13. 1. 2000

DE 199 27 976 A 1

③① Unionspriorität:
09-100495 19. 06. 1998 US
⑦① Anmelder:
Hewlett-Packard Co., Palo Alto, Calif., US
⑦④ Vertreter:
Schoppe & Zimmermann, 81479 München

⑦② Erfinder:
Freeman, Dominique M., Pescadero, Calif., US;
Swedberg, Sally A., Palo Alto, Calif., US

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Integrierte miniaturisierte Vorrichtung zur Verarbeitung und NMR-Erfassung von Flüssigphasenproben

⑤⑦ Ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem mit einem NMR-Erfassungsfach und einem NMR-HF-Mikrospulendetektor ist für eine Verwendung bei einer Flüssigphasenanalyse vorgesehen. Die Vorrichtung ist durch eine Mikrofertigung von Mikrostrukturen in neuartigen Trägersubstraten gebildet. Die NMR-Detektorspule kann direkt in dem Trägerkörper an dem Punkt der Erfassung hergestellt oder alternativ als Teil einer modularen Struktur, die in die Vorrichtung an dem Punkt der Erfassung einfügbar ist, gebildet sein. Zusätzlich ist eine integrierte Vorrichtung für eine Probenvorbereitung und NMR-Erfassung vorgesehen, die das miniaturisierte Gesamtanalysesystem und einen Miniaturmagneten aufweist, der konfiguriert ist, um das miniaturisierte Gesamtanalysesystem aufzunehmen, wobei die Vorrichtung in der Lage ist, ein NMR-Spektrum zu erzeugen. Die Erfindung wird hierin für die Analyse von kleinen und/oder makromolekularen und/oder anderen gelösten Stoffen in der Flüssigphase verwendet.

DE 199 27 976 A 1

Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein auf eine Verarbeitung und Analyse von miniaturisierten Flüssigphasenproben. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf eine miniaturisierte, planare Probenvorbereitungs- und Analysevorrichtung mit einer integrierten, Chip-internen, miniaturisierten "NMR"-Hochfrequenzspule (NMR = nuclear magnetic resonance = kernmagnetische Resonanz). Sowohl die Probenvorbereitungs- und Analysevorrichtung als auch die NMR-Hochfrequenzspule werden unter Verwendung einer Vielzahl von Einrichtungen, die für eine Mikrofertigung von Substratmaterialien geeignet sind, hergestellt, wie z. B. unter Verwendung einer Ablation, eines Spritzgießens und eines Formstanzens. Die Vorrichtung soll mit preisgünstigen Hochfeld-Miniaturmagneten verwendet werden, wobei die Absicht besteht, eine schnell zu einem Ergebnis kommende Analyse mit hohem Durchsatz von biologischen Flüssigkeiten auf eine tatsächliche integrierte Art und Weise zu erreichen.

Eine Echtzeitidentifizierung von Analyten in einem komplexen biologischen Fluid ist schwierig und erfordert sorgfältige Überlegungen bezüglich (a) der Vorbereitung der Probe, (b) ob ein Trennungsschritt erforderlich ist, um das Signal zu vereinfachen, (c) ob ein Erfassungsverfahren verwendet werden kann, das keine Auswirkung auf die Probe selbst aufweist (z. B. zerstörungsfrei ist). Eine ideale Vorrichtung würde eine schnelle Erfassung eines weiten Bereichs von einfachen oder komplexen Molekülen in der Flüssigphase bei biologischen Konzentrationen ermöglichen und würde Informationen über die chemische Struktur und Zusammensetzung liefern. Ein erwünschtes Merkmal des Erfassungsverfahrens würde darin bestehen, zu ermöglichen, daß die Trennungskriterien gelockert werden können, derart, daß die Probenvorbereitung und Probenerfassung in Serie ohne den Bedarf nach einer komplexen Trennungstechnologie stattfinden könnten. Ein Online-Detektor ist insbesondere dann vorteilhaft, wenn die Probengröße begrenzt und eine zusätzliche Analyse der Probe erforderlich ist. Außerdem sind die Massenspektrometrie ("MS") und die NMR-Erfassung Verfahren, die besonders geeignet sind, um qualitativ hochwertige chemische Informationen für Mehrkomponentenproben zu ergeben, wobei keine A-Priori-Kenntnis der Bestandteile erforderlich ist.

Obwohl in der Literatur die Realisierung einer integrierten Trennungstechnologie mit Probenvorbereitungs- und Trennungsvorrichtungen und zugeordneten Fluidelementen in großem Umfang erörtert wurde, so daß Proben mit niedrigem Ertrag oder auch wertvolle Proben vorbereitet und analysiert werden können, ist bis zum heutigen Datum nur sehr wenig realisiert worden. Bei einem Probenanalysemockaufbau, d. h. insbesondere bei Trennungssystemen, die eine Kapillarelektrophorese oder eine Flüssigchromatographie umfassen, ergeben kleinere Abmessungen der Probenhandhabungskanäle und Trennungsfächer verbesserte Verhaltenscharakteristika, während die Herstellungs- und Analysekosten reduziert werden. Eine Miniaturisierung des Probenvorbereitungs- oder Trennungsbereichs, um als Ergebnis geringere Probenvolumenanforderungen zu erhalten, bedeutet sowohl aufgrund des Probenvolumens als auch möglicherweise aufgrund der Empfindlichkeit notwendigerweise eine erhöhte Anforderung an das Erfassungsverfahren.

Es gibt viele Typen von möglichen Erfassungsverfahren. Optische Übertragungsverfahren, wie z. B. unter Verwendung des Brechungsindex, von ultravioletten-sichtbaren ("UV-VIS") Licht und Infrarot-Licht ("IR"), sind relativ unaufwendig, jedoch nicht in der Lage, Informationen über eine komplexe chemische Struktur und Zusammensetzung zu ergeben. Außerdem sind diese Erfassungsverfahren weglängenbegrenzt, und die Empfindlichkeit der Erfassung ist begrenzt. Die Infrarotspektroskopie ist relativ unempfindlich, insbesondere gegenüber Verunreinigungsstoffen, und ergibt lediglich eine Funktionsgruppen- oder Fingerabdruckidentifizierung. Die MS ist ein empfindliches Verfahren, das Masseninformationen ergibt; die MS weist jedoch dahingehend einen Nachteil auf, daß dieselbe sowohl eine Probenvorbereitung für nicht-flüchtige Analyte benötigt, als auch dieselbe die Probe zerstört.

Eines der leistungsstärksten analytischen Verfahren für Molekularstrukturinformationen ist das NMR-Verfahren. Das NMR-Verfahren liefert Spektralinformationen als Funktion der elektronischen Umgebung des Moleküls und zerstört die Probe nicht. Zusätzlich können mit dieser Technik Reaktionsraten, Kopplungskonstanten, Verbindungslängen und eine zwei- und dreidimensionale Struktur erhalten werden. Die Stärke sowohl der NMR als auch der MS ist die Fähigkeit, grundlegende Informationen bezüglich der chemischen Struktur herzuleiten, was eine hohe Auflösung entweder hinsichtlich der chemischen Verschiebung oder der Masse darstellt, wodurch sich die Möglichkeit einer gleichzeitigen Analyse mehrerer Spezies ergibt. Die inhärente Unempfindlichkeit des NMR-Verfahrens hat jedoch dessen Brauchbarkeit als Erfassungsverfahren für eine Flüssigphasenanalyse von sehr kleinen Proben begrenzt, wie z. B. der Ausfluß bei einer Flüssigchromatographie- oder Kapillarelektrophoresentrennung.

Das NMR-Verfahren kombiniert mit der Flüssigchromatographie oder der Kapillarelektrophorese wurde 1978 unter Verwendung eines angehaltenen Flusses (Watanabe u. a. (1978) Proc. Jpn. Acad. 54: 194), und 1979 mit einem kontinuierlichen Fluß (Bayer u. a. (1979) J. Chromatog. 186: 497-507) demonstriert, obwohl Beschränkungen aufgrund des Lösungsmittels als auch die inhärente Empfindlichkeit die Verwendung des Verfahrens eingeschränkt haben. Siehe Dorn u. a. (1984) Anal. Chem. 56: 747-758.

Neuere Experimente unter Verwendung des NMR-Verfahrens als Erfassungseinrichtung für Nanoliter-Probenvolumen deuteten darauf hin, daß das NMR-Verfahren eine größere Erfassungsempfindlichkeit liefern könnte, als es bei früheren Untersuchungen möglich war: Wu u. a. (1994a) J. Am. Chem. Soc. 116: 7929-7930; Olson u. a. (1995) Science 270: 1967-1970; Wu u. a. (1994b) Anal. Chem. 66: 3849-3857; Wu u. a. (1995) Anal. Chem. 67: 3101-3107. Obwohl die Beobachtungen ungünstigerweise bei Nanolitervolumen gemacht wurden, wurden die Erkenntnisse in millimolare Pegel der Erfassungsempfindlichkeit umgesetzt.

Eine Reihe von Bereichen kann als Ziel aufgefaßt werden, um die Empfindlichkeit einer NMR-Erfassung für eine Flüssigphasenanalyse zu erhöhen. Resistive Verluste, die Betriebstemperatur, die Probenionenstärke, der Füllfaktor und die Spulengeometrie beeinflussen die Empfindlichkeit der Spule. Das Kühlen der Hochfrequenzspule und die Verwendung eines supraleitenden Spulenmaterials haben über eine Reduzierung des Spulenwiderstands und der thermischen Eigenschaften eine gewisse Verbesserung des Signal-zu-Rausch-Verhaltens ergeben. Es ist jedoch schwierig, das theoretische Maximum zu erreichen, da sich die Erfassung eines Signals von einer sich auf Raumtemperatur befindenden Flüssigprobe unter Verwendung einer kryogen gekühlten Hochfrequenzspule als schwierig herausgestellt hat.

Das NMR-Signal-zu-Rausch-Verhalten ist direkt proportional zu dem Probenvolumen (V_s), das von der Erfassungs-

spule abgefragt wird (Füllfaktor), von der Magnetisierung pro Einheitsvolumen (M_0) und der Stärke (B_1) des Hochfrequenzfeldes ("HF"-Feld) pro Einheitsstrom, und ist umgekehrt proportional zu der Quadratwurzel des Spulenwiderstands (R):

$$\text{Signal} \sim (V_s \times M_0 \times B_1) / \sqrt{R}$$

Das Signal-zu-Rausch-Verhalten kann maximiert werden, indem der Spulenradius verringert wird, und indem der Spuleninnendurchmesser so nahe wie möglich mit der Größe der Probe in Übereinstimmung gebracht wird. Ein ungeeigneter Füllfaktor wird im allgemeinen ein Problem darstellen, wenn NMR-Standardhochfrequenzspulen verwendet werden, um ein Signal von sehr kleinen Probenvolumen, z. B. von einer Mikrosäule oder einer anderen miniaturisierten Probenvorbereitungstechnologie, zu erfassen. Eine Verringerung der Größe von NMR-Hochfrequenzspulen auf den Durchmesser einer Quarzglaskapillare, die für diese Typen von Trennungen verwendet wird, hat eine Erfassung eines Signals von Nanoliter-Volumen von Online-Kapillarelektrophoresetrennungen ermöglicht, siehe Wu u. a. (1994a), oben; Olson u. a. (1995), oben; Wu u. a. (1994b), oben; Wu u. a. (1995), oben.

Eine Solenoidmikrospulenerfassungszelle, die aus einer mit einem Kupferdraht umwickelten Quarzglaskapillare gebildet ist, ist für statische Messungen von Saccharose, Arginin und anderen einfachen Verbindungen verwendet worden. Siehe Wu u. a. (1994a), oben; Olson u. a. (1995), oben. Der Spulendurchmesser ist durch die Verwendung von herkömmlichen mikroelektronischen Techniken weiter verringert worden; bei denen planare Gold- oder Aluminium-HF-Spulen mit einem Durchmesser, der von 10-200 μm reicht, unter Verwendung einer Standardphotolithographie in Siliziumdioxid geätzt wurden. Siehe Peck (1995), J. Magn. Reson. 108(B): 114-124. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR; SNR = signal-to-noise ratio) dieser planaren Mikrospulen zum Analysieren von Festkörperproben, z. B. Silikongummi, wurde gegenüber anderen Spulen um einen Faktor von 10 erhöht. Für eine deutliche Verbesserung bei einer Verbindung des NMR-Verfahrens mit LC- oder CE-Verfahren ist jedoch ein Lösungsansatz erforderlich, der mikromolare oder sogar nanomolare Erfassungsgrenzen ermöglicht.

Faktoren, die die Erfassungsgrenze beeinflussen, können ferner Massesuszeptibilitätsverschiebungen zugeschrieben werden, die dominant werden, wenn sich das Probenvolumen in der Größenordnung der Größe der Probenkammer und der Spule befindet. Dies tritt zusätzlich zu den im vorhergehenden erwähnten Betrachtungen bezüglich der Spulengeometrie, der resistiven Verluste, der Probenionenstärke, des Füllfaktors und der Betriebstemperatur auf. Wir haben unter Verwendung eines 50- μm -Kupferdrahts mit einem Innendurchmesser von 70 μm suszeptibilitätsangepaßte Mikrospulen aufgebaut, und innerhalb 64 Sekunden ein Signal von einer 12,5-mM-Lösung von Arginin bei 400 MHz mit einem Signal-zu-Rausch-Verhältnis von 6 : 1 erhalten. Das heißt mit anderen Worten, daß eine Normierung dieser Ergebnisse auf 300 MHz für einen direkten Vergleich mit dem U.S.-Patent Nr. 5,654,636, das am 5. August 1997 an Sweedler u. a. erteilt wurde, ein Signal-zu-Rausch-Verhältnis von 3 : 1 gegenüber 1 : 1, das von Sweedler u. a. erhalten wurde, ergibt.

Um ein Signal von Proben mit einem Nanoliter-Volumen zu erhalten, die ein Analyt in dem Bereich einer mikromolaren Konzentration aufweisen, könnten unter der Annahme von Begrenzungen lediglich der gegenwärtig verfügbaren Feldstärke (bei 750 MHz) und einer Zeitbeschränkung des Beobachtungssignals nach einer Erfassungsdauer von einer Minute von einem 5,4-nl-Volumen die folgenden Parameter optimiert werden: (a) Verringern der Wanddicke, während das Probenvolumen beibehalten wird, wobei der Füllfaktor erhöht wird; (b) Erhöhen des "Q"- oder Güte-Faktors der Spule durch Verwendung einer supraleitenden Spule; und/oder (c) Verwenden von Empfindlichkeitssteigerungstechniken, wie z. B. eine Entkopplung oder eine "Nuclear Overhauser Enhancement" (NOE) oder ein optisches Pumpen (mit ^3He). Die folgende Tabelle liefert einen Vergleich der Erfassungsbegrenzung vor und nach der Implementierung der oben erwähnten Faktoren. Die folgenden Werte wurden durch Umwandeln der theoretischen S/N-Verbesserung, die durch jedes Verfahren erhalten wird, in eine Zeitdauer, die unter Verwendung des Verfahrens eingespart wird, erhalten. Eine Minute wurde als akzeptabel erachtet; eine Stunde ist zu Vergleichszwecken dargestellt.

Erfassungsdauer	Erfassungsgrenze des Analyts (mM)
1 Min. (vor der Optimierung)	4,2
1 Min. (nach der Optimierung)	$8,5 \times 10^{-3}$
1 Std. (nach der Optimierung)	$1,5 \times 10^{-3}$

Diese Berechnungen geben an, daß ein integriertes System aufgebaut werden könnte, das die Fähigkeit besitzt, mikromolare Mengen eines Analyts, die in Nanoliterproben enthalten sind, unter Verwendung einer NMR-Erfassung, die unmittelbar auf eine Probenvorbereitung und Probentrennung folgt, zu erfassen.

Während eine maschinelle Mikrobearbeitung von Silizium bei der Herstellung von miniaturisierten Flüssigphasenanalysesystemen nützlich war, sind Verbesserungen durchgeführt worden, um die inhärenten Nachteile dieser Technik zu überwinden. Beispielsweise offenbaren das U.S.-Patent Nr. 5,500,071 an Kaltenbach u. a., das U.S.-Patent Nr. 5,571,410 an Sweedler u. a. und die U.S.-Patentanmeldung Serien-Nr. 08/656,281 an Kaltenbach u. a. die Verwendung einer Laserablation, um Mikrostrukturen in neuartigen Polymersubstraten zu bilden. Dies ermöglicht eine verbesserte Symmetrie und Ausrichtung von Strukturen, die durch Komponentenbestandteile gebildet sind, verbesserte Trennungsmöglichkeiten, das Vermeiden von chemischen Problemen mit SiO_2 , eine preisgünstige Herstellung, das Bilden von Mikrostrukturen beliebiger Größe und Geometrie und die Aufnahme einer Erfassungseinrichtung für eine säuleninterne Analyse. Der Vorteil des Kombinierens von miniaturisierten planaren Flüssigphasenanalysesystemen mit einer säuleninternen NMR-Erfassung ist hinsichtlich des niedrigeren Mehraufwands für die Geräewartung, der erhöhten Analysegeschwindigkeit, des verringerten Proben- und Lösungsmittelverbrauchs, der Möglichkeiten für eine vollständige Automatisierung, des erhöhten Erfassungswirkungsgrads und der verbesserten Qualität der Informationen deutlich vorteilhaft.

Ein Verfahren und eine Vorrichtung für eine NMR-Spektroskopie von Proben von Online-Trennungsvorrichtungen ist beschrieben worden. Siehe Sweedler u. a., oben. Während den Problemen der Suszeptibilität und des Signal-zu-Rausch-

Verhaltens von Proben einer Online-Trennungsvorrichtung darin begegnet worden ist, sind das beschriebene Verfahren und die beschriebene Vorrichtung auf eine Analyse von einfachen wässrigen Lösungen begrenzt. Die Vorrichtung umfaßt einen Kapillarkanal, der in ein Substrat, wie z. B. Glas oder Polycarbonat, geätzt oder als Vertiefung vorgesehen ist, und eine planare lithographische Mikrospule. Die Verwendung von Elementen, die Merkmale im Mikrometerbereich aufweisen, mit einer integrierten Probenvorbereitung und Erfassung ist nicht beschrieben. Eine Integration der NMR-Spule mit dem Trennungselement beseitigt das ungenutzte Volumen, das die Dispersion erhöht und die Auflösung zwischen dem Punkt der chemischen Trennung und der Erfassung drastisch verschlechtert. Das Verfahren und die Vorrichtung, die bei Sweedler u. a. vorgestellt werden, verwendet ein herkömmliches NMR-Spektrometer, derart, daß die Probenvorbereitung außerhalb des Trennungs-/Erfassungssystems stattfindet, wodurch folglich eine echte integrierte Lösung für eine Probenvorbereitung und Erfassung fehlt.

Folglich besteht in der Technik ein Bedarf darin, dem gegenwärtigen Trend zu begegnen, um sich weg von einer aufwendigen Meßgeräteausrüstung in einem zentralen Laboraufbau zu einem preisgünstigen, tragbaren, schnell zu einem Ergebnis kommenden, zusammengefaßten System zu bewegen, das nur geringfügige Benutzerkenntnisse erfordert, um komplexe Proben zu analysieren. Beispiele von komplexen Proben umfassen chemische oder biochemische Spezies in komplexen biologischen Matrizen oder chemische Spezies in komplexen Proben, wie z. B. Erdreich, Seewasser, Abwasser, Schlamm, der an Entsorgungsstandorten gefunden wird, und dergleichen.

Ein weiterer Bedarf in der Technik besteht nach einer miniaturisierten Vorrichtung, die die Probleme einer chemischen Instabilität und einer pH-Instabilität vermeidet, die für SiO_2 -Substrate typisch sind, und die miniaturisierte Flüssigprobenhandhabungsfähigkeiten und eine Onboard-Probenvorbereitungs- und NMR-Erfassungseinrichtung aufweist.

Ausgehend von diesem Stand der Technik besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, ein verbessertes miniaturisiertes Gesamtanalysesystem für eine Flüssigphasenprobenvorbereitung und Erfassung, und eine verbesserte integrierte Vorrichtung für eine Probenvorbereitung und NMR-Erfassung zu schaffen.

Diese Aufgabe wird durch ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem für eine Flüssigphasenprobenvorbereitung und Erfassung gemäß Anspruch 1, 17 und 33, und durch eine integrierte Vorrichtung für eine Probenvorbereitung und NMR-Erfassung gemäß Anspruch 49 und 65 geschaffen.

Folglich besteht ein Hauptvorteil der Erfindung darin, daß ein neuartiges miniaturisiertes Trennungssystem mit einer integrierten NMR-Erfassungskammer und einem NMR-HF-Mikrospulendetektor für eine Online-NMR-Analyse von getrennten Proben vorgesehen ist.

Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, daß ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem für eine Flüssigphasenanalyse vorgesehen ist, das eine miniaturisierte Probenverarbeitungsvorrichtung mit einer Online-Trennung und NMR-Erfassung für eine Flüssigphasenanalyse aufweist.

Ein weiterer Vorteil der Erfindung besteht darin, daß eine integrierte Vorrichtung für eine Probenvorbereitung und NMR-Erfassung vorgesehen ist, die mit preisgünstigen miniaturisierten Hochfeldmagneten verwendet werden soll.

Die vorliegende Erfindung ist auf ein neuartiges miniaturisiertes Gesamtanalysesystem für eine Flüssigphasenprobenvorbereitung und Erfassung gerichtet. Das System weist ein NMR-Erfassungsfach und einen NMR-HF-Mikrospulendetektor auf.

Den Erfindern ist kein integriertes miniaturisiertes System mit einer Probenverarbeitung bekannt, das eine Probenvorbehandlung, eine Trennung und eine NMR-Erfassung, die mit einer NMR-HF-Mikrospule integriert ist, für eine Flüssigphasenanalyse umfaßt.

Folglich stellt die nun vorgelegte Erfindung einen neuartigen und wichtigen Fortschritt bei der Flüssigphasenanalyse unter Verwendung miniaturisierter Vorrichtungen dar. Die Erfinder haben herausgefunden, daß die Integration eines NMR-HF-Mikrospulendetektors mit der Verarbeitungsvorrichtung, wie sie nun vorgestellt wird, ein ungenutztes Volumen zwischen dem Punkt der chemischen Vorbereitung und Verarbeitung und dem Punkt der Erfassung beseitigt, wodurch eine übliche Quelle für Fehler und eine Signalerfassungsverzögerung beseitigt wird, die bei alleinstehenden Verarbeitungsvorrichtungen, die mit einem NMR-Meßgerät schnittstellenmäßig verbunden sind, auftreten. Zusätzlich ermöglicht eine Online-Analyse mit dem NMR-HF-Mikrospulendetektor eine schnell zu einem Ergebnis führende Analyse und eine Analyse mit einer erhöhten Erfassungsempfindlichkeit.

Bei einem Ausführungsbeispiel der Erfindung ist ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem für eine Flüssigphasenprobenverarbeitung und Erfassung geschaffen. Das System weist folgende Merkmale auf:

einen mikrogefertigten Trägerkörper mit einer ersten und zweiten Oberfläche, die im wesentlichen planar sind und einander gegenüberliegen, wobei der Trägerkörper einen Mikrokanal aufweist, der in der ersten planaren Oberfläche mikrogefertigt ist;

eine Abdeckungsplatte, die über der ersten planaren Oberfläche angeordnet ist, wobei die Abdeckungsplatte in Kombination mit dem ersten Mikrokanal ein Probenverarbeitungsfach bildet;

ein Einlaßtor und ein Auslaßtor, die mit dem Probenverarbeitungsfach kommunizieren, wobei das Einlaßtor und das Auslaßtor einen Durchgang des Fluids von einer externen Quelle durch das Probenverarbeitungsfach in Flußabwärtsrichtung ermöglichen; und

ein NMR-Erfassungsfach, um das sich eine NMR-HF-Mikrospule befindet, und das sich in Flußrichtung von dem Probenverarbeitungsfach und in einer Fluidverbindung mit demselben befindet.

Bei einem weiteren Ausführungsbeispiel der Erfindung ist ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem geschaffen, das folgende Merkmale aufweist:

einen mikrogefertigten Trägerkörper mit einer ersten und zweiten Komponentenhälfte, von denen jede eine im wesentlichen planare gegenüberliegende innere und äußere Oberfläche aufweist;

einen ersten Mikrokanal, der in der inneren Oberfläche der ersten Trägerkörperhälfte mikrogefertigt ist, und einen zweiten Mikrokanal, der in der inneren Oberfläche der zweiten Trägerkörperhälfte mikrogefertigt ist, wobei jeder der Mikrokanäle derart angeordnet ist, um ein Spiegelbild des anderen vorzusehen;

eine längliche Bohrung, die durch Ausrichten der inneren Oberflächen der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung gebildet sind, wodurch die Mikrokanäle die längliche Bohrung definieren;

ein Einlaßtor und ein Auslaßtor, das mit der länglichen Bohrung kommunizieren, wobei die Tore den Durchgang eines Fluids von einer externen Quelle durch die längliche Bohrung in Flußaufwärtsrichtung ermöglichen; und ein NMR-Erfassungsfach, um das sich eine NMR-HF-Mikrospule befindet, und das sich flußabwärts von der länglichen Bohrung und in einer Fluidverbindung mit derselben befindet. Das NMR-Erfassungsfach und die NMR-HF-Mikrospule können direkt in dem Trägerkörper an dem Erfassungspunkt hergestellt werden. Alternativ sind das NMR-Erfassungsfach und die NMR-HF-Mikrospule in einer einfügbaren modularen Struktur gebildet.

Bei einem weiteren Ausführungsbeispiel weist die längliche Bohrung ein Probenverarbeitungsfach auf.

Bei noch einem weiteren Ausführungsbeispiel ist ein integriertes System für eine Probenvorbereitung und eine NMR-Erfassung vorgesehen, das das im vorhergehenden erwähnte miniaturisierte Gesamtanalysesystem aufweist.

Das System weist Mikrokanäle und Kammern für eine Probenvorbereitung, Trennung und Erfassung auf. Beispielsweise wird eine biologische Probe, wie z. B. Blut, Urin, Milch, ein Zellen- oder Gewebsextrakt, ein Fermentierungsprodukt oder dergleichen direkt zu der planaren Vorrichtung hinzugefügt. Die Probe wird dann aufbereitet, wie es für den speziellen Trennungsprozeß, der durchgeführt werden soll, erforderlich ist, d. h. eine Filtration, eine Festphasenextraktion, eine Kapillarelektrophorese oder eine Flüssigchromatographie. Die vorbereitete Probe wird dann zu einer Trennungskammer weitergeleitet und unmittelbar nach der Trennung in einer NMR-Erfassungskammer erfaßt. Die NMR-Erfassungskammer weist eine integrierte NMR-Hochfrequenzspule auf, die direkt in die Tragemedien eingebettet ist. Nach der Erfassung kann die Probe abgelegt oder optional auf einem Chip zu einer weiteren analytischen Station weitertransportiert werden. Die gesamte Analyse würde weniger als 1 µL der Probe erfordern.

Das integrierte System liefert folglich eine Probenvorbereitung, Probentrennung und Probenerfassung in der Vorrichtung als auch ein Transportmedium für eine weitere Analyse, falls dies erforderlich ist, wobei dies ein wichtiges Merkmal darstellt, wenn Probenvolumen von weniger als 1 µL gehandhabt werden sollen. Die miniaturisierte Trennungsvorrichtung kann aus einem Polymerträgerkörper, der im wesentlichen planare Hälften mit darin gefertigten Mikrokanälen und Öffnungen aufweist, gebildet werden. Wenn die zwei Hälften ausgerichtet sind, definieren dieselben ein Trennungsfach mit einem Einlaß- und einem Auslaßtor, einer NMR-Erfassungskammer und einer NMR-Hochfrequenzspule.

Bei noch einem weiteren Ausführungsbeispiel ist eine integrierte Vorrichtung für eine Probenvorbereitung und eine NMR-Erfassung geschaffen. Die Vorrichtung weist das im vorhergehenden erwähnte miniaturisierte Gesamtanalysesystem und einen Magneten auf, der konfiguriert ist, um das miniaturisierte Gesamtanalysesystem aufzunehmen, wobei die Vorrichtung in der Lage ist, ein NMR-Spektrum zu erzeugen. Die integrierte Vorrichtung mit der NMR-Mikrospule ist in der Mitte des homogenen Felds des Magneten positioniert; der folgende Merkmale aufweist: (1) einen miniaturisierten Magneten, z. B. einen Tischplattenmagneten, der beispielsweise gegenwärtig von American Magnetics Corp. hergestellt wird, mit einer Feldstärke bei zumindest 300 MHz bis 750 MHz; (2) zugeordnete elektronische Geräte und Datenerfassungs- und Speicherungsmöglichkeiten zur Erfassung, Anzeige und Speicherung von Mehrkern-NMR-Spektren, die von der HF-Mikrospule erfaßt werden; und (3) eine geeignete Abschirmung des NMR-Magneten, so daß die Gesamtanordnung, d. h. die Flüssigphasenanalysevorrichtung, der NMR-Mikromagnet und die zugeordneten Peripheriegeräte, ohne weiteres auf der Tischplatte oder dem Arbeitstisch aufgestellt werden können.

Bei einem weiteren Ausführungsbeispiel ist die im vorhergehenden erwähnte Gesamtanordnung klein genug, um eine deutlich verringerte Aufstellfläche zu belegen und um eine Probe-Hinein-Antwort-Heraus-Lösung für einen unerfahrenen Benutzer zu liefern. Mit einer deutlich reduzierten Aufstellfläche ergibt sich ferner die Möglichkeit für eine Tragbarkeit außerhalb des standardmäßigen Laboreinsatzbereichs. Diese Technologie könnte ohne weiteres für die folgenden Einsatzbereiche geeignet sein, ist jedoch nicht auf diese begrenzt: 1) Prozeßsteuerungsbereiche in der Nahrungsmittelindustrie; 2) in der pharmazeutischen Industrie, z. B. Arzneimittelmetabolismus und pharmakokinetische Studien, biologische Wirksamkeit, Qualität oder Produktion; 3) in der Medizin; z. B. ein Einsatzbereich in der Nähe des Patienten, auf der Intensivstation, in der Ambulanz oder auf der Unfallstation; 4) eine Vielzahl von Dienstleistungslaboren, z. B. ein Veterinär-, Landbau-, Landwirtschafts-, Toxikologie- oder Pathologielabor; 5) zum Beurteilen der Umgebungsqualität, z. B. ein Wasseraufbereitungsstandort oder ein Standort zur Aufbereitung bzw. Beseitigung von giftigen Abfällen; und 6) in der petrochemischen Industrie, z. B. ein Bohrprofilstandort.

Bei noch einem weiteren Ausführungsbeispiel können der Mikromagnet und die miniaturisierte Vorrichtung zur Verarbeitung und NMR-Erfassung mit handelsüblich erhältlichen Probenvorbereitungs- oder Trennungsvorrichtungen gekoppelt werden, bei denen der Mikromagnet, der mit der planaren NMR-Erfassungsvorrichtung gekoppelt ist, hauptsächlich als Flüssigkeitshandhabungsvorrichtung für sehr kleine Probenvolumen arbeitet. Die Probenhandhabungskammer in der miniaturisierten Probenverarbeitungsvorrichtung kann verwendet werden, um NMR-aktive Etiketten für eine selektive Erfassung in der NMR-Erfassungskammer einzumischen. Nach der NMR-Erfassung kann das Mikroanalysesystem dann verwendet werden, um die Probe nach der NMR-Erfassung zu einem weiteren Erfassungs- oder Analyseverfahren, wie z. B. einer MS, zu transportieren.

Ein weiterer verwandter Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß eine Vorrichtung vorgesehen ist, die als Merkmal eine verbesserte Einrichtung für eine Flüssigkeitshandhabung einschließlich einer Probeninjektion aufweist.

Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Prozessen, die sich von Techniken zur maschinellen Mikrobearbeitung von Silizium oder von Siliziumätztechniken unterscheiden, um miniaturisierte Säulen in einer großen Vielzahl von Polymer-, Keramik-, Glas-, Metall- und Verbundsubstraten mit erwünschten Attributen für einen Analyseabschnitt eines Trennungssystems zu erzeugen. Insbesondere wird hierin in Betracht gezogen, ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem vorzusehen, das durch Ablatieren, Spritzgießen oder Formstanzen von Komponentenmikrostrukturen in einem Substrat unter Verwendung von Techniken, die im Stand der Technik bekannt sind, hergestellt wird. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel wird ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem durch Vorsehen von zwei im wesentlichen planaren Hälften mit darauf mikrogefertigten Mikrostrukturen gebildet, die, wenn die zwei Hälften aufeinander faltet bzw. umgeklappt werden, ein Probenverarbeitungsfach definieren, das als Merkmal eine gesteigerte Symmetrie und eine gesteigerte axiale Ausrichtung aufweist.

Die Verwendung von Mikrofertigungstechniken, z. B. einer Laserablation, um ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß der vorliegenden Erfindung zu bilden, bietet mehrere Vorteile gegenüber im Stand der Technik bekannten

Ätztechniken und Techniken zur maschinellen Mikrobearbeitung, die verwendet werden, um Systeme in Silizium- oder Siliziumdioxidmaterialien zu bilden. Die Fähigkeit des Anwendens einer starren rechnergestützten Steuerung auf solche Prozesse ermöglicht, daß die Herstellung der Mikrostruktur mit sehr großer Genauigkeit ausgeführt wird, wodurch ein erhöhter Ausrichtungsgrad der Strukturen, die durch Komponentenbauteile gebildet werden, ermöglicht wird. Beispielsweise vermeiden Laserablationsprozesse Probleme, die bei mikrolithographischen, isotropen Ätztechniken auftreten, die während des Ätzens die Maskierung unterschneiden können, wodurch asymmetrische Strukturen mit gekrümmten Seitenwänden und flachen Oberseiten entstehen können.

Eine Mikrofertigung, insbesondere eine Laserablation, ermöglicht die Produktion von Mikrostrukturen mit einer stark reduzierten Komponentengröße. In dieser Hinsicht können Mikrostrukturen, die wie hierin beschrieben gebildet sind, Längenverhältnisse aufweisen, die um mehrere Größenordnungen größer sind, als es unter Verwendung bekannter Ätztechniken möglich ist, wodurch bei diesen Vorrichtungen verbesserte Probenverarbeitungsfähigkeiten vorgesehen werden. Beispielsweise erhöht die Verwendung von Laserablationsprozessen, um Mikrostrukturen in Substraten, wie z. B. Polymer-Materialien, zu bilden, eine Vereinfachung der Fertigung, wobei ferner die Herstellungskosten pro Einheit dieser Vorrichtungen im Vergleich zu bekannten Lösungsansätzen, wie z. B. einer maschinellen Mikrobearbeitung von Vorrichtungen in Silizium, verringert werden. In dieser Hinsicht weisen die Vorrichtungen, die gemäß der Erfindung in preisgünstigen Substraten gebildet werden, das zusätzliche Merkmal auf, daß dieselben im wesentlichen als miniaturisierte Einweganalyseeinheiten verwendet werden können.

Eine Laserablation oder andere Mikrofertigungstechniken, die bei einem planaren Substrat verwendet werden, ermöglichen, daß Mikrostrukturen mit beinahe beliebiger Geometrie oder Form gebildet werden können. Dieses Merkmal ermöglicht nicht nur die Bildung von komplexen Vorrichtungskonfigurationen, sondern ermöglicht ferner die Integration einer Probeninjektion, Probenvorbereitung, einer chemischen Modifizierung nach oder vor der Trennung und einer Vielzahl von Erfassungseinrichtungen, insbesondere eine NMR-Erfassungseinrichtung, in einem miniaturisierten Gesamtanalysesystem mit deutlich verringerten Gesamtabmessungen.

Die hierin offenbarte und beanspruchte integrierte Vorrichtung kann mit einem kleinen, preisgünstigen Tischplattenmagneten, der ein sehr starkes Feld und ein homogenes Volumen aufweist, schnittstellenmäßig verbunden werden. Diese Vorrichtung liefert ein vollständig integriertes, möglicherweise mobiles System mit geringer Aufstellfläche für eine Flüssigphasenanalyse von biologischen Proben.

Durch die vorliegende Erfindung wurde den inhärenten Schwachpunkten, die bei früheren Lösungsansätzen bezüglich einer Miniaturisierung einer Flüssigphasentrennungsvorrichtung vorhanden waren, und den Problemen bei einer Verwendung von Techniken einer maschinellen Mikrobearbeitung von Silizium, um miniaturisierte Säulenvorrichtungen zu bilden, begegnet. Folglich offenbart die vorliegende Erfindung ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem, das eine Vielzahl von Flüssigphasenanalysen bei einer großen Anzahl von Flüssigproben durchführen kann.

Bevorzugte Ausführungsbeispiele der vorliegenden Erfindung werden nachfolgend unter Bezugnahme auf die beiliegenden Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine auseinandergezogene Ansicht einer miniaturisierten Säulenvorrichtung, die gemäß der vorliegenden Erfindung aufgebaut ist.

Fig. 2 eine Draufsicht der inneren Oberfläche der miniaturisierten Säulenvorrichtung von **Fig. 1**.

Fig. 3 eine Draufsicht der äußeren Oberfläche der Vorrichtung von **Fig. 1**.

Fig. 4 eine Querschnittsseitenansicht der miniaturisierten Säulenvorrichtung von **Fig. 1** entlang der Linie IV-IV, die eine Bildung eines Probenverarbeitungsfachs gemäß der Erfindung zeigt;

Fig. 5 eine auseinandergezogene Ansicht eines bevorzugten Ausführungsbeispiels der vorliegenden Erfindung einschließlich einer optischen Erfassungseinrichtung.

Fig. 6 eine axiale Querschnittsansicht des Schnittpunkts des Probenverarbeitungsfachs und der optischen Erfassungseinrichtung in der miniaturisierten Säulenvorrichtung von **Fig. 5**.

Fig. 7A eine auseinandergezogene Ansicht einer ersten Seite einer miniaturisierten Säulenvorrichtung mit Mikrokanälen, die auf zwei gegenüberliegenden planaren Oberflächen eines Trägersubstrats gebildet sind.

Fig. 7B eine auseinandergezogene Ansicht einer zweiten Seite der Säulenvorrichtung von **Fig. 7A**.

Fig. 8A eine bildliche Darstellung einer ersten Seite eines bevorzugten Ausführungsbeispiels der miniaturisierten Säulenvorrichtung von **Fig. 7A**, die aus einem einzigen flexiblen Substrat aufgebaut ist.

Fig. 8B eine bildliche Darstellung einer zweiten Seite der Säulenvorrichtung von **Fig. 8A**.

Fig. 9 eine transaxiale Querschnittsansicht der erweiterten optischen Erfassungsweglänge in der miniaturisierten Säule von **Fig. 8** entlang der Linie IX-IX.

Fig. 10 eine Draufsicht einer gemäß der Erfindung aufgebauten, miniaturisierten Säulenvorrichtung mit einer ersten und zweiten Komponentenhälfte.

Fig. 11 eine bildliche Darstellung der Säulenvorrichtung von **Fig. 10**, die die Faltungsausrichtung der Komponentenhälften zeigt, um eine einzelne Vorrichtung zu bilden.

Fig. 12 eine axiale Querschnittsansicht des Probenverarbeitungsfachs, das durch die Ausrichtung der Komponentenhälften in der Vorrichtung von **Fig. 10** gebildet ist.

Fig. 13 eine Draufsicht eines weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiels der vorliegenden Erfindung mit einer optionalen Mikroausrichtungseinrichtung auf einer ersten und zweiten Komponentenhälfte.

Fig. 14 eine bildliche Darstellung der Säulenvorrichtung von **Fig. 13**, die die Mikroausrichtung der Komponentenhälften darstellt.

Fig. 15 eine bildliche Darstellung einer Flüssigphasentrennungsvorrichtung, die eine extern angeordnete Injektions-einrichtung umfaßt, die schnittstellenmäßig mit der Säulenvorrichtung verbunden ist.

Fig. 16 eine Querschnittsansicht der Injektionseinrichtung von **Fig. 15** entlang der Linie XII-XII.

Fig. 17 eine bildliche Darstellung eines weiteren Ausführungsbeispiels einer miniaturisierten planaren Säulenvorrichtung.

Fig. 18 eine bildliche Darstellung einer Flüssigphasentrennungsvorrichtung, die die Vorrichtung von **Fig. 17** und eine

extern angeordnete Multipositions-Verteilereinrichtung umfaßt, die schnittstellenmäßig mit der Säulenvorrichtung verbunden ist.

Fig. 19A eine bildliche Darstellung der Vorrichtung von Fig. 18, bei der die Verteilereinrichtung in einer ersten Position bezüglich der Säulenvorrichtung angeordnet ist.

Fig. 19B eine bildliche Darstellung der Vorrichtung von Fig. 18, bei der die Verteilereinrichtung in einer zweiten Position bezüglich der Säulenvorrichtung angeordnet ist.

Fig. 19C eine bildliche Darstellung der Vorrichtung von Fig. 18, bei der die Verteilereinrichtung in eine erste Position bezüglich der Säulenvorrichtung zurückgekehrt ist.

Fig. 20 eine Draufsicht einer miniaturisierten Säulenvorrichtung mit einer alternativen Probeneinbringungseinrichtung, die in ein planares Substrat ablatiert ist.

Fig. 21 eine Draufsicht der miniaturisierten Säulenvorrichtung von Fig. 20 mit einer Abdeckungsplatte, die über dem planaren Substrat ausgerichtet ist.

Fig. 22 eine bildliche Darstellung der Flüssigphasentrennungsvorrichtung, die die Vorrichtung von Fig. 21 und eine extern angeordnete Multipositions-Verteilereinrichtung, die schnittstellenmäßig mit der Säulenvorrichtung verbunden ist, umfaßt.

Fig. 23 eine Querschnittsansicht des Multipositionsverteilers von Fig. 22 entlang der Linie XIX-XIX.

Fig. 24 eine bildliche Darstellung eines miniaturisierten Gesamtanalysesystems mit einem NMR-Erfassungsfach und einer NMR-HF-Mikrospule. Fig. 24A stellt ein miniaturisiertes Gesamtanalysesystem dar, bei dem das NMR-Erfassungsfach und die NMR-HF-Mikrospule Komponenten einer modularen Struktur sind, die in den Trägerkörper entfernbar einfügbar sind. Zusätzlich stellt Fig. 24A eine Trennungsvorrichtung mit einer eingebauten Sende-Empfangs-Schaltungsanordnung schematisch dar, während Fig. 24B die Vorrichtung mit einer eingebauten Nur-Empfangs-Schaltungsanordnung darstellt.

Fig. 25 eine schematische Darstellung einer Trennungsvorrichtung dieser Erfindung, die mit einem Mikromagnet-NMR-Spektrometer schnittstellenmäßig verbunden ist.

Fig. 26A und 26B eine Draufsicht und eine Seitenansicht der bei dem Beispiel beschriebenen Vorrichtung.

Fig. 26C und 26D sind vergrößerte Ansichten der Vorrichtung, die die Einlaß- bzw. Auslaßfluidschnittstelle darstellen.

Bevor die Erfindung detailliert beschrieben wird, sollte beachtet werden, daß diese Erfindung nicht auf die speziellen Komponentenbestandteile der beschriebenen Vorrichtungen oder auf die Prozessschritte der beschriebenen Verfahren beschränkt ist, da diese Vorrichtungen und Verfahren variieren können. Es sollte ferner offensichtlich sein, daß die hierin verwendete Terminologie lediglich zu Beschreibungszwecken bestimmter Ausführungsbeispiele vorgesehen ist und keine Einschränkung darstellen soll. Es muß ferner beachtet werden, daß die Singularausdrücke "ein", "eine", und "der/die/das", die bei der Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen verwendet werden, Pluralbezüge umfassen, es sei denn, der Kontext schreibt deutlich etwas anderes vor. Somit umfaßt beispielsweise die Bezugnahme auf "ein Analyt" auch Gemische von Analyten, eine Bezugnahme auf "eine Erfassungseinrichtung" zwei oder mehr solcher Erfassungseinrichtungen, eine Bezugnahme auf "ein Probenverarbeitungsfach" mehr als ein solches Fach, eine Bezugnahme auf "eine NMR-HF-Mikrospule" zwei oder mehr solcher Mikrospulen, und dergleichen.

In der Beschreibung und den folgenden Ansprüchen wird auf eine Reihe von Begriffen Bezug genommen, die definitionsgemäß die folgenden Bedeutungen aufweisen sollen:

Die Ausdrücke "Substrat" und "Trägerkörper" werden hierin untereinander austauschbar verwendet, um auf ein beliebiges Material zu verweisen, das mikrogefertigt, z. B. ablatiert, spritzgegossen oder formgestanzt, werden kann, um gewünschte miniaturisierte Oberflächenmerkmale aufzuweisen. Das Substrat kann Polymer, Keramik, Glas, Metall, ein Verbundwerkstoff derselben, ein Laminat derselben oder ein entsprechendes Material sein. Ein "Verbundwerkstoff" ist eine Zusammensetzung, die aus verschiedenen Materialien besteht. Der Verbundwerkstoff kann ein Blockverbundwerkstoff sein, z. B. ein A-B-A-Blockverbundwerkstoff, ein A-B-C-Blockverbundwerkstoff oder dergleichen. Alternativ kann der Verbundwerkstoff eine heterogene Kombination, d. h. bei der die Materialien unterschiedlich sind oder sich in getrennten Phasen befinden, oder eine homogene Kombination aus unterschiedlichen Materialien sein. Der Ausdruck "Verbundwerkstoff", wie er hierin verwendet wird, wird verwendet, um einen "Laminat"-Verbundwerkstoff zu umfassen. Ein "Laminat" bezieht sich auf ein Verbundwerkstoffmaterial, das aus mehreren unterschiedlichen verbundenen Schichten aus denselben oder unterschiedlichen Materialien gebildet ist.

Folglich werden bei einem Ausführungsbeispiel integrierte miniaturisierte Verarbeitungsvorrichtungen hierin unter Verwendung geeigneter Substrate, wie z. B. laserablatierbarer Polymer-Materialien (einschließlich Polyimid-Materialien und dergleichen) und Keramik-Materialien (einschließlich Aluminiumoxide und dergleichen) als auch Glas- und Metallsubstrate, gebildet. Außerdem können miniaturisierte Säulenvorrichtungen unter Verwendung eines Verbundsubstrats gebildet werden. Ein besonders bevorzugtes Verbundsubstrat weist ein Polyimidlaminat auf, das aus einer ersten Polyimidschicht, wie z. B. Kapton® (DuPont; Wilmington, Delaware), gebildet ist, das mit einer zweiten dünnen Schicht eines thermischen Klebstoffs, der aus Polyimid gebildet ist, das als KJ^R (DuPont) bekannt ist, gemeinsam strangengepreßt worden ist. Dieser thermoplastische Klebstoff kann auf eine oder beide Seiten der ersten Polyimidschicht aufgetragen werden, um dadurch eine Einrichtung zum Erzeugen eines Laminats gewünschter Dicke vorzusehen. Weitere bevorzugte Verbundsubstrate umfassen Polymer-Metall-Lamine, z. B. ein mit Kupfer beschichtetes Polyimid, einen Keramik-in-Metall- oder einen Polymer-in-Metall-Verbundwerkstoff.

Der Ausdruck "Probenverarbeitungsfach" wird hierin verwendet, um auf einen Bereich des Trägers zu verweisen, in dem die Probenhandhabung ausgeführt wird. Die Probenhandhabung umfaßt den gesamten Bereich der Arbeitsvorgänge bzw. Operationen, die mit der Probe ausgehend von deren Einbringung in das Fach bis deren Entfernung für eine Verwendung durchgeführt werden können. Die Probenverarbeitung umfaßt folglich Operationen, die eine Probenvorbereitung und/oder eine Probentrennung bewirken. Solche Operationen können folgendes umfassen, sind jedoch darauf begrenzt: eine Konzentration einer Probe aus einer verdünnten Lösung; chemische Modifizierungen von Probenkomponenten; eine chromatographische und/oder elektrophoretische Trennung von Probenkomponenten; eine Entfernung von stö-

renden Molekülen und Ionen; und dergleichen. Das Probenverarbeitungsfach wird häufig ein oder mehrere Zugangstore zum Einbringen von Materialien (z. B. einer Probe, von Fluids und Reagenzien) in das Fach und zum Entnehmen von Materialien aus demselben umfassen.

Der Ausdruck "Probenflußkanal" wird hierin verwendet, um auf den Flußweg zu verweisen, der sich von dem ersten Ende des Probenverarbeitungsfachs der miniaturisierten Trennungsanordnung zu dem zweiten Ende desselben erstreckt.

Der Ausdruck "Probenhandhabungsregion" bezieht sich auf einen Abschnitt eines Mikrokanals oder auf einen Abschnitt eines "Probenverarbeitungsfachs", der durch Einschließen des Mikrokanals durch eine Abdeckungsplatte oder ein Substrat gebildet ist, in die/das ein Spiegelbild des Mikrokanals wie oben beschrieben mikrofertigt worden ist, der eine "Probenflußkomponente" oder eine "Probenbehandlungs- bzw. Probenaufbereitungskomponente" aufweist. Mit dem Ausdruck "Probenflußkomponente" ist ein Abschnitt des Probenverarbeitungsfachs gemeint, der die Probenhandhabungskomponenten verbindet.

Eine "Probenbehandlungskomponente" ist ein Abschnitt des Probenverarbeitungsfachs, in dem spezielle chemische Vorgänge für eine Probenvorbereitung durchgeführt werden. Insbesondere wird ein interessierendes Analyt im allgemeinen in einer Matrix erhalten, die weitere Spezies enthält, die möglicherweise die Erfassung und Analyse des Analyts stören können. Folglich ist eine Probenbehandlungskomponente ein Abschnitt des Probenverarbeitungsfachs, in dem eine Analyttrennung von der Matrix bewirkt wird. Beispiele von Funktionen, die durch die Probenhandhabungskomponente erfüllt werden können, umfassen chromatographische Trennungen, elektrophoretische Trennungen, elektrochromatographische Trennungen und dergleichen.

Eine "Erfassungseinrichtung" soll eine beliebige Einrichtung, Struktur oder Konfiguration umfassen, die die Abfrage einer Probe in einem Probenverarbeitungsfach unter Verwendung analytischer Erfassungseinrichtungen, die im Stand der Technik bekannt sind, ermöglichen. Folglich umfaßt eine Erfassungseinrichtung eine oder mehrere Öffnungen, längliche Öffnungen oder Rillen, die mit dem Probenverarbeitungsfach kommunizieren und ermöglichen, daß eine externe Erfassungsanordnung oder Erfassungsvorrichtung mit dem Probenverarbeitungsfach schnittstellenmäßig verbunden wird, um ein Analyt zu erfassen, das das Fach durchläuft.

Die Ausdrücke "NMR-HF-Detektor" oder "NMR-Erfassungseinrichtung", wie sie hierin verwendet werden, beziehen sich auf eine beliebige Einrichtung, Struktur oder Konfiguration, die es ermöglicht, eine Probe in einer in der Vorrichtung angeordneten NMR-Mikrospule unter Verwendung eines externen Magneten abzufragen. Folglich bedeutet eine NMR-Erfassungseinrichtung eine NMR-Mikrospule, die mit dem Probenverarbeitungsfach kommuniziert und ermöglicht, daß ein externer Magnet mit dem Probenverarbeitungsfach schnittstellenmäßig verbunden ist, um ein Analyt zu erfassen, das das Fach durchläuft.

Ein "optischer Erfassungsweg" bezieht sich auf eine Konfiguration oder Anordnung einer Erfassungseinrichtung, um einen Weg zu bilden, durch den sich Strahlung, wie z. B. Lichtstrahlen, von einer externen Quelle zu einer Einrichtung zum Empfangen von Strahlung ausbreiten kann – wobei die Strahlung das Probenverarbeitungsfach durchquert und durch die Probe oder getrennte Analyte in der Probe, die durch das Probenverarbeitungsfach fließen, beeinflusst werden kann. Ein optischer Erfassungsweg wird allgemein gemäß der Erfindung gebildet, indem ein Paar von Erfassungseinrichtungen jeweils einander direkt gegenüberliegend relativ zu dem Probenverarbeitungsfach positioniert wird. Bei dieser Konfiguration können Analyte, die das Probenverarbeitungsfach durchlaufen, über die Transmission von Strahlung, die orthogonal zu der Hauptachse des Probenverarbeitungsfachs (und folglich orthogonal zu der Richtung eines elektroosmotischen Flusses bei einer elektrophoretischen Trennung) verläuft, erfaßt werden. Eine Vielzahl von Techniken für eine externe optische Erfassung kann ohne weiteres mit dem Probenverarbeitungsfach unter Verwendung eines optischen Erfassungswegs schnittstellenmäßig verbunden werden, wobei beispielsweise UV/Vis-, Nahes-IR-, Fluoreszenz-, Brechungsindex- (RI-; RI = refractive index) und Raman-Techniken verwendet werden können.

Eine "Lichtführungseinrichtung", wie sie hierin verwendet wird, bezieht sich auf eine im wesentlichen lange, dünne Faser aus einer transparenten bzw. lichtdurchlässigen Substanz, die verwendet werden kann, um Licht zu übertragen.

Lichtführungseinrichtungen, die bei der Ausführung der vorliegenden Erfindung nützlich sind, umfassen optische Fasern, integrierte Linsenkonfigurationen und dergleichen. Bei besonders bevorzugten Ausführungsbeispielen sind optische Fasern mit Erfassungseinrichtungen schnittstellenmäßig verbunden, um die im Stand der Technik bekannten, optischen Erfassungstechniken zu ermöglichen.

Die Ausdrücke "optische Faser", "faseroptischer Wellenleiter" oder "optische Fasereinrichtung" werden hierin verwendet, um auf eine einzige optische Faser oder auf ein Bündel von optischen Fasern zu verweisen, die optional von einem Schutzhüllenmaterial umgeben sind. Beispiele von geeigneten Substratmaterialien für optische Fasern umfassen Glas, Kunststoff, Glas/Glas-Verbundfasern und Glas/Kunststoff-Verbundfasern. Eine kritische Eigenschaft von optischen Fasern ist die Dämpfung eines optischen Signals. Ferner kann ein chemischer Sensor in einen faseroptischen Wellenleiter derart aufgenommen werden, daß der chemische Sensor mit dem Flüssigprobenanalyt in Wechselwirkung treten wird. Strukturen, Eigenschaften, Funktionen und Funktionsdetails solcher faseroptischen, chemischen Sensoren sind in dem U.S.-Patent Nr. 4,577,109 an Hirschfeld, dem U.S.-Patent Nr. 4,785,814 an Kane und dem U.S.-Patent Nr. 4,842,783 an Blaylock zu finden.

Die Verwendung von Mikrofertigungstechniken, wie z. B. eine Laserablation, ein Spritzgießen und ein Formstanzen, ermöglicht bei der Ausführung der Erfindung ein hohes Maß an Genauigkeit bei der Ausrichtung der mikrodimensionierten Komponenten und Strukturen, wobei eine solche Ausrichtung bei bekannten substrathasierten Vorrichtungen entweder schwierig oder nicht möglich war. Folglich bezieht sich der Ausdruck "Mikroausrichtung", wie er hierin verwendet wird, auf die präzise und genaue Ausrichtung von mikrofertigten Merkmalen, einschließlich der verbesserten Ausrichtung von komplementären Mikrokanälen oder Mikrofächern miteinander, von Einlaß- und/oder Auslaßoren mit Mikrokanälen oder Trennungsfächern, von Erfassungseinrichtungen mit Mikrokanälen oder Trennungsfächern, von Erfassungseinrichtungen mit anderen Erfassungseinrichtungen, und dergleichen.

Der Ausdruck "Mikroausrichtungseinrichtung", wie er hierin definiert ist, verweist auf eine beliebige Einrichtung, die vorgesehen ist, um die genaue Ausrichtung von mikrofertigten Merkmalen in einer miniaturisierten Säulenvorrichtung sicherzustellen. Mikroausrichtungseinrichtungen können in den Säulenvorrichtungen entweder durch eine Laserab-

lation oder durch andere Verfahren zum Fertigen von Formstücken, die im Stand der Technik bekannt sind, gebildet werden. Typische Mikroausrichtungseinrichtungen, die hierin verwendet werden können, umfassen eine Mehrzahl von koaxial angeordneten Öffnungen, die in Komponententeilen mikrogefertigt sind, und/oder eine Mehrzahl von entsprechenden Merkmalen in Säulenvorrichtungssubstraten, z. B. Fortsätze und damit zusammenpassende Vertiefungen, Rillen und damit zusammenpassende Rippen, oder dergleichen. Alternative Ausrichtungseinrichtungen umfassen Merkmalsformen in Komponententeilen, wie z. B. Stifte und damit zusammenpassende Öffnungen. Ferner kann die genaue Mikroausrichtung der Komponententeile bewirkt werden, indem die miniaturisierten Säulen in flexiblen Substraten mit zumindest einer darin mikrogefertigten Umklapp- bzw. Falteinrichtung gebildet werden, derart, daß Abschnitte des Substrats umgeklappt bzw. gefaltet werden können, um über anderen Abschnitten zu liegen, um dadurch zusammengesetzte Kleinstflächen, Ausrichtungsmerkmale, wie z. B. Öffnungen, oder Erfassungseinrichtungen mit Trennungsfächern zu bilden, oder um kleinste Trennungsfächer aus Mikrokanälen zu bilden. Solche Falteinrichtungen können durch eine Reihe von voneinander beabstandeten Perforationen, die in einem speziellen Substrat gefertigt sind, durch eine benachbarte schlitzartige Vertiefung oder durch eine Serie von voneinander beabstandeten schlitzartigen Vertiefungen oder Öffnungen, die in dem Substrat mikrogefertigt sind, um sich lediglich teilweise durch dasselbe zu erstrecken, oder dergleichen ausgeführt werden. Die Perforationen oder Vertiefungen können eine kreisförmige, rautenförmige, hexagonale Form oder auch andere Formen aufweisen, die eine Drehgelenkbildung entlang einer vorbestimmten geraden Linie unterstützen.

Der Ausdruck "Flüssigphasenanalyse" wird verwendet, um auf eine beliebige Analyse zu verweisen, die entweder mit kleinen und/oder makromolekularen gelösten Stoffen in der Flüssigphase durchgeführt wird. Folglich umfaßt die "Flüssigphasenanalyse", wie sie hierin verwendet wird, chromatographische Trennungen, elektrophoretische Trennungen und elektrochromatographische Trennungen.

In dieser Hinsicht weisen "chromatographische" Prozesse im allgemeinen bevorzugte Trennungen von Komponenten auf und umfassen Verfahren mit einer Umkehrphase, einer hydrophoben Wechselwirkung, einem Ionenaustausch, einer Molekularsiebchromatographie und dergleichen.

"Elektrophoretische" Trennungen beziehen sich auf die Wanderung von Teilchen oder Makromolekülen, die eine elektrische Gesamtladung aufweisen, wobei die Wanderung durch ein elektrisches Feld beeinflusst wird. Folglich umfassen elektrophoretische Trennungen, die für eine Verwendung bei der Erfindung in Betracht gezogen werden, Trennungen, die in mit einem Gel (z. B. Poly-Acrylamid, Agarose und Kombinationen derselben) gefüllten Säulen durchgeführt werden, als auch auf Trennungen, die in einer Lösung durchgeführt werden.

"Elektrochromatographische" Trennungen beziehen sich auf Kombinationen von elektrophoretischen und chromatographischen Techniken.

Der Ausdruck "Antriebskraft" wird verwendet, um auf beliebige Einrichtungen zum Hervorrufen einer Bewegung einer Probe entlang einer Säule bei einer Flüssigphasenanalyse zu verweisen, und umfaßt ein Anlegen eines elektrischen Potentials über einen beliebigen Abschnitt der Säule, ein Anlegen einer Druckdifferenz über einen beliebigen Abschnitt der Säule oder eine Kombination derselben.

Der Ausdruck "Oberflächenbehandlung" wird verwendet, um auf eine Vorbereitung oder eine Modifikation der Oberfläche eines Mikrokanals zu verweisen, die sich während der Trennung mit einer Probe in Kontakt befinden wird, wodurch die Trennungseigenschaften der Vorrichtung geändert oder auf irgendeine Weise verbessert werden. Eine "Oberflächenbehandlung", wie sie hierin verwendet wird, umfaßt folglich: physische Oberflächenadsorptionen; eine kovalente Bindung von ausgewählten Anteilen zu Funktionsgruppen Gruppen auf der Oberfläche von Mikrokanalsubstraten (wie z. B. zu Amin-, Hydroxyl- oder Karbonsäuregruppen auf Kondensationspolymeren); Verfahren zum Beschichten von Oberflächen, einschließlich einer dynamischen Deaktivierung von Kanaloberflächen (wie z. B. durch Hinzufügen von grenzflächenaktiven Stoffen zu Medien), eine Polymeraufbringung an der Oberfläche der Kanalsubstrate (wie z. B. Polystyrol oder Butadien-Benzol), eine Sputteraufbringung von metallischen Materialien und eine Dünnschichtaufbringung von Materialien, wie z. B. Diamant oder Saphir, auf Mikrokanalsubstrate.

Der Ausdruck "Laserablation" wird verwendet, um auf einen maschinellen Herstellungsprozeß unter Verwendung eines Hochenergiephotonenlasers, wie z. B. eines Excimerlasers, zu verweisen, um Merkmale in einem geeigneten Substrat zu ablatieren. Der Excimerlaser kann beispielsweise von dem F_2 -, ArF -, $KrCl$ -, KrF - oder $XeCl$ -Typ sein.

Die Mikrostrukturen in der miniaturisierten Trennungsvorrichtung der Erfindung, wie z. B. Probenverarbeitungsfächer, Injektionseinrichtungen, Erfassungseinrichtungen und Mikroausrichtungseinrichtungen, können beispielsweise durch eine Mikrofertigung in einem Trägerkörper, wie z. B. einem Polymer-, Keramik-, Glas-, Metall- oder Verbundsubstrat, gebildet werden. Laserablationstechniken können beispielsweise mit einem UV-absorbierenden Material, wie z. B. einem Polymer- oder Keramikmaterial, verwendet werden (siehe die U.S.-Patente Nr. 5,500,071 und 5,571,410).

Hinsichtlich einer Laserablation liefert im allgemeinen jedes Substrat, das UV-Strahlung absorbiert, ein geeignetes Substrat für den Trägerkörper. Der Trägerkörper kann ein im wesentlichen planares Substrat, wie z. B. einen Polyimid-Film, aufweisen, das sowohl laserablatierbar als auch flexibel ist, um ein Falten nach der Ablation zu ermöglichen; das spezielle ausgewählte Substrat oder die spezielle Mikrofertigungstechnik sollten jedoch nicht als die Erfindung einschränkend angesehen werden. Folglich können Mikrostrukturen mit ausgewählten Konfigurationen durch Abbilden einer lithographischen Maske auf ein geeignetes Substrat, wie z. B. ein Polymer- oder Keramikmaterial, und daraufhin durch ein Laserablatieren des Substrats mit einem Laserlicht in den Bereichen, die von der lithographischen Maske nicht geschützt sind, gebildet werden.

Bei einer Laserablation werden kurze Pulse von intensivem ultravioletten Licht in einer dünnen oberflächenschicht des Materials innerhalb etwa 1 μm oder weniger der Oberfläche absorbiert. Bevorzugte Pulsenergien sind größer als etwa 100 Millijoule pro Quadratzentimeter, wobei bevorzugte Pulsdauern kürzer als etwa 1 Mikrosekunde sind. Unter diesen Bedingungen erzeugt das intensive ultraviolette Licht eine optische Dissoziation der chemischen Bindungen in dem Material. Außerdem ist die absorbierte ultraviolette Energie auf ein derart kleines Volumen des Materials konzentriert, daß dieselbe die dissoziierten Fragmente schnell erhitzt und dieselben von der Oberfläche des Materials wegstoßt. Da diese Prozesse derart schnell auftreten, besteht keine Zeit, daß sich die Wärme in das umgebende Material ausbreiten kann. Als Ergebnis wird die umgebende Region nicht geschmolzen oder andersweitig beschädigt, und der Umfang der abla-

tierten Merkmale kann die Form des auftreffenden optischen Strahls mit einer Genauigkeit in der Größenordnung von etwa 1 μm wiedergeben.

Obwohl die Laserablation hierin unter Verwendung eines Excimerlasers beschrieben worden ist, sollte es offensichtlich sein, daß weitere Quellen für ultraviolettes Licht mit im wesentlichen derselben optischen Wellenlänge und Energiedichte verwendet werden können, um den Ablationsprozeß auszuführen. Die Wellenlänge einer solchen UV-Lichtquelle wird vorzugsweise in dem Bereich von 150 nm bis 400 nm liegen, um eine hohe Absorption in dem zu plattierenden Substrat zu ermöglichen. Außerdem sollte die Energiedichte größer als etwa 100 Millijoule pro Quadratzentimeter sein und eine Pulslänge von weniger als etwa 1 Mikrosekunde aufweisen, um den schnellen Auswurf des ablatierten Materials mit im wesentlichen keiner Erhitzung des umgebenden verbleibenden Materials zu erreichen. Laserablationstechniken, wie z. B. die oben beschriebenen, sind in dem Artikel von Znotins u. a., Laser Focus Electro Optics (1987), S. 54-70; U.S.-Patent Nr. 5,291,226 und 5,305,015 an Schantz u. a., beschrieben worden.

Ein frequenzvervielfachter YAG-Laser kann ferner anstelle des Excimerlasers verwendet werden. In diesem Fall kann eine komplexe Mikrostruktur, die zum Ausführen der Erfindung nützlich ist, auf einem geeigneten Polymer- oder Keramiksubstrat gebildet werden, indem ein Maskierungsprozeß mit einer Laserablationseinrichtung, wie z. B. bei einem Kopier- und Repetier-Prozeß (step-and-repeat process); kombiniert werden, wobei solche Prozesse für Fachleute auf diesem Gebiet ohne weiteres offensichtlich sind.

Der Ausdruck "Injektionsspritzgießen" wird hierin verwendet, um auf einen Prozeß zum Formen von Kunststoff- oder Nichtkunststoffkeramikformstücken zu verweisen, indem eine abgemessene Menge eines geschmolzenen Kunststoff- oder Keramiksubstrats in Druckplatten (oder Gußformen) injiziert wird. Bei einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung können miniaturisierte Säulenvorrichtungen unter Verwendung eines Spritzgußvorgangs hergestellt werden.

Insbesondere wird in Betracht gezogen, eine Gußform oder eine Druckplatte einer miniaturisierten Säulenvorrichtung zu bilden, wobei eine Excimerlaserablation oder eine andere Mikrofertigungstechnik verwendet wird, um eine Original-Mikrostruktur in einem geeigneten Polymersubstrat zu definieren. Die somit gebildete Mikrostruktur kann daraufhin mit einer sehr dünnen Metallschicht überzogen oder mit einem Metall, wie z. B. Nickel, um einen Träger vorzusehen, elektroplattiert werden (z. B. mittels einer Galvano-Bildung). Wenn der Metallträger von dem ursprünglichen Polymer getrennt wird, ist ein Formen-Einsatz (oder ein Werkzeug) geschaffen, das die negative Struktur des Polymers aufweist. Folglich können mehrere Kopien der Mikrostruktur in geeigneten Substraten unter Verwendung von Spritzgußtechniken, die im Stand der Technik bekannt sind, hergestellt werden.

Der Ausdruck "LIGA-Prozeß" wird verwendet, um auf einen Prozeß zum Fertigen von Mikrostrukturen, die hohe Längenverhältnisse und eine erhöhte Strukturgenauigkeit aufweisen, unter Verwendung einer Synchrotronstrahlungslithographie, einer Galvano-Bildung und einer Kunststoff-Formung verwiesen. Bei einem LIGA-Prozeß werden strahlungsempfindliche Kunststoffe mit einer hochenergetischen Strahlung unter Verwendung einer Synchrotronquelle lithographisch bestrahlt, um gewünschte Mikrostrukturen (wie z. B. Kanäle, Tore, Öffnungen und Mikroausrichtungseinrichtungen) zu erzeugen, um dadurch eine Primärschablone zu bilden.

Die Primärschablone wird dann durch Elektroaufbringungstechniken mit einem Metall gefüllt. Die somit gebildete Metallstruktur weist einen Formen-Einsatz für die Fertigung von sekundären Kunststoffschablonen auf, die den Platz der Primärschablone einnehmen. Auf diese Art und Weise können hochgenaue Kopien der Original-Mikrostrukturen in einer Vielzahl von Substraten unter Verwendung von Spritzguß- oder Reaktionsspritzgußtechniken gebildet werden. Der LIGA-Prozeß ist von Becker, E. W., u. a., Microelectric Engineering (1986) 4: 35-56, beschrieben worden. Beschreibungen zahlreicher Polymersubstrate, die unter Verwendung von LIGA-Schablonen spritzgegossen werden können, und die geeignete Substrate bei der Ausführung dieser Erfindung sind, können in "Contemporary Polymer Chemistry", Allcock, H. R., und Lampe, F. W., (Prentice-Hall, Inc.), New Jersey (1981), gefunden werden.

Der Ausdruck "Massenempfindlichkeit" wird hierin verwendet, um auf die Massenerfassungsgrenze zu verweisen.

Der Ausdruck "NMR-HF-Spule" wird hierin verwendet, um auf einen Hochfrequenzresonator zu verweisen, der ein Magnetfeld (B_1) erzeugt, das orthogonal zu dem Hauptmagnetfeld (B_0) ist.

Der Ausdruck "NMR-HF-Mikrospule" wird hierin verwendet, um auf eine NMR-HF-Spule mit einem Querschnitt von weniger als 1 mm^2 zu verweisen.

Der Ausdruck "Suszeptibilität" wird hierin verwendet, um auf das Verhältnis der Magnetisierung eines Materials zu der magnetischen Feldstärke zu verweisen. Unterschiede der magnetischen Suszeptibilität zwischen der zu analysierenden Probe und anderen diamagnetischen Materialien, die zwischen der Probe und dem Magnetfeld angeordnet sind, können Magnetfelddinhomogenitäten hervorrufen und verbreitete Spektrallinien ergeben. Suszeptibilitätsunterschiede können verringert werden, indem die magnetische Suszeptibilität des Mediums, das die Probe umgibt, an die des Spulenmaterials angepaßt wird, indem beispielsweise die Spule und die Spulen-NMR-Erfassungskammerschnittstelle mit Suszeptibilitätsanpassungsfluids, wie z. B. Fluorinert®, eine perfluorierte organische Flüssigkeit (3M, St. Paul, MN), umgeben wird.

Der Ausdruck "NMR-Erfassungskammer" wird hierin verwendet, um auf eine Probenerfassungskammer zu verweisen, bei der Resonanzkerne durch die Hochfrequenzspule abgefragt werden.

Der Ausdruck "Spulenfüllfaktor" bezieht sich auf das Verhältnis des Innendurchmessers der Kapillare zu dem Durchmesser der Spule, die dieselbe umgibt. Der Spulenfüllfaktor gibt die Anzahl der Kerne pro Einheitsvolumen wieder, die von dem Hochfrequenzpuls abgefragt werden können. Das Signal ist proportional zu der Anzahl der Resonanzkerne pro Einheitsvolumen, wobei folglich für einen gegebenen Spulendurchmesser eine mit einer dünneren Wand versehene Kammer ermöglichen wird, daß mehr Kerne als bei einer mit einer dicken Wand versehenen Kammer abgefragt werden können.

Der Ausdruck "Mehrfachempfangsspulen" bezieht sich auf zwei oder mehr Empfangsspulen, die gegenseitig entkoppelt sind, von denen jede eine getrennte Empfangskette speist, wobei das Signal nach dem Empfang aufsummiert wird. "Optional" oder "optionalerweise" bedeutet, daß das nachfolgend beschriebene Merkmal oder die nachfolgend beschriebene Struktur in der integrierten planaren Trennungsvorrichtung vorhanden oder auch nicht vorhanden sein kann.

oder daß das nachfolgend beschriebene Ereignis oder der nachfolgend beschriebene Umstand auftreten oder auch nicht auftreten kann, und daß die Beschreibung Beispiele umfaßt, bei denen das Merkmal oder die Struktur vorhanden ist, und Beispiele, bei denen das Merkmal oder die Struktur fehlen, oder Beispiele, bei denen das Ereignis oder der Umstand auftritt, und Beispiele, bei denen dies nicht der Fall ist. So beabsichtigt beispielsweise die Redewendung "eine integrierte Trennungsvorrichtung mit einer optionalen Erfassungseinrichtung", daß Zugangstore an der Vorrichtung vorhanden oder auch nicht vorhanden sein können, und daß die Beschreibung beide Umstände umfaßt, bei denen Zugangstore vorhanden sind oder auch fehlen.

Folglich betrifft die Erfindung die Bildung von integrierten miniaturisierten Probenverarbeitungsvorrichtungen einschließlich einer NMR-Erfassungseinrichtung unter Verwendung von Mikrofertigungstechniken in einem geeigneten Substrat. Es wird ferner in Betracht gezogen, Probenverarbeitungsvorrichtungen und NMR-Erfassungseinrichtungen gemäß der Erfindung unter Verwendung von Spritzgußtechniken zu bilden, wobei die ursprüngliche Mikrostruktur durch einen Excimerlaserablationsprozeß gebildet worden ist, oder wobei die ursprüngliche Mikrostruktur unter Verwendung eines IIGA-Prozesses gebildet worden ist.

Ein bevorzugtes Substrat zum praktischen Ausführen dieser Erfindung unter Verwendung einer Laserablation weist ein Polyimidmaterial auf, wie z. B. diejenigen, die unter den Warenzeichen Kapton® und Upilex® von DuPont (Wilmington, Delaware) erhältlich sind, obwohl das spezielle ausgewählte Substrat ein beliebiges anderes geeignetes Polymer- oder Keramiksubstrat aufweisen kann. Polymermaterialien, die hierin besonders in Betracht gezogen werden, umfassen Materialien, die aus den folgenden Klassen ausgewählt werden: Polyimid, Polycarbonat, Polyester, Polyamid, Polyether, Polyolefin, und Mischungen derselben. Ferner kann das gewählte Polymermaterial in langen Streifen auf einer Rolle hergestellt werden, wobei optionale Perforationslöcher entlang den Seiten des Materials vorgesehen sein können, um das Substrat durch einen Kopier- und Repetier-Prozeß genau und sicher zu transportieren.

Gemäß der Erfindung wird das gewählte Polymermaterial zu einer Laserverarbeitungskammer transportiert und in einer Struktur, die durch eine oder mehrere Masken definiert ist, unter Verwendung von Laserstrahlung laserablatiert. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel definieren diese Masken alle der ablatierten Merkmale für einen ausgedehnten Bereich des Materials, die beispielsweise mehrere Öffnungen (einschließlich Einlaß- und Auslaßstore), Mikroausrichtungseinrichtungen und Probenverarbeitungskammern umfassen.

Alternativ können Strukturen, wie z. B. die Öffnungsstruktur, die Probenverarbeitungskanalstruktur usw., Seite an Seite auf einem gemeinsamen Maskensubstrat plziert werden, das wesentlich größer als der Laserstrahl ist. Solche Strukturen können dann sequentiell in den Strahl bewegt werden. Bei weiteren in Betracht gezogenen Herstellungsverfahren können eine oder mehrere Masken verwendet werden, um Öffnungen durch das Substrat zu bilden, wobei eine andere Maske und ein anderer Laserenergiepegel (und/oder mehrere Laserschüsse) verwendet werden können, um Probenverarbeitungskanäle zu definieren, die lediglich durch einen Abschnitt der Dicke des Substrats gebildet sind. Das Maskierungsmaterial, das bei solchen Masken verwendet wird, wird vorzugsweise bei der Laserwellenlänge hochreflektierend sein, und beispielsweise aus einem mehrschichtigen dielektrischen Material oder einem Metall, wie z. B. Aluminium, bestehen.

Das bei der Erfindung verwendete Laserablationssystem umfaßt im allgemeinen eine Strahlzuführungsoptik, eine Ausrichtungsoptik, ein hochgenaues und sehr schnelles Maskenbewegungssystem und eine Verarbeitungskammer einschließlich einer Vorrichtung zur Handhabung und Positionierung des Materials. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel verwendet das Lasersystem eine Projektionsmaskenkonfiguration, bei der eine Präzisionslinse, die zwischen der Maske und dem Substrat angeordnet ist, das Licht des Excimerlasers auf das Substrat in der Abbildung der Struktur, das auf der Maske definiert ist, projiziert.

Ein Fachmann auf diesem Gebiet wird ohne weiteres erkennen, daß Mikrofertigungstechniken verwendet werden können, um die miniaturisierten Probenverarbeitungskanäle und Öffnungen in einer breiten Vielzahl von Geometrien zu bilden. Beispielsweise kann eine beliebige Geometrie, die keine Unterscheidung aufweist, unter Verwendung von Ablationstechniken vorgesehen werden, wie z. B. eine Modulation der Laserlichtintensität über dem Substrat, schrittweises Bewegen des Strahls über die Oberfläche und schrittweises Verändern des Flusses und der Anzahl der Pulse, die an jeder Position angelegt werden, um die entsprechende Tiefe zu steuern. Ferner werden Kanäle oder Kammern, die gemäß der Erfindung beispielsweise unter Verwendung einer maschinellen Mikrobearbeitung von Silizium hergestellt werden, ohne weiteres mit Verhältnissen der Kanaltiefe zur Kanalbreite gefertigt, die viel größer sind als es früher unter Verwendung von Ätztechniken möglich war. Solche Längenverhältnisse können ohne weiteres 1 übersteigen, und können sogar 10 erreichen. Außerdem kann das Längenverhältnis von z. B. laserablatierten Kanälen und Kammern weniger als 1 betragen, d. h. die Breite des Kanals oder der Kammer kann größer als die Tiefe sein.

Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung werden Kanäle mit einem halbkreisförmigen Querschnitt laserablatiert, indem die Belichtungsintensität gesteuert wird, oder indem mehrere Belichtungen durchgeführt werden, wobei der Strahl zwischen jeder Belichtung neu ausgerichtet wird. Wenn ein entsprechender halbkreisförmiger Kanal mit einem derart ausgebildeten Kanal ausgerichtet wird, wird folglich eine Probenverarbeitungskammer mit einem sehr symmetrischen Kreisquerschnitt definiert, der für einen gesteigerten Fluidfluß durch die Probenverarbeitungsvorrichtung erwünscht sein kann.

Als letzter Schritt bei den Laserablationsprozessen wird ein Reinigungsschritt durchgeführt, bei dem der laserablatierte Abschnitt des Substrats unter einer Reinigungsstation positioniert wird. An der Reinigungsstation werden die bei der Laserablation hervorgerufenen Verunreinigungen entsprechend der üblichen Industriepraxis entfernt.

Wie Fachleute auf dem Gebiet von Flüssigphasenanalysevorrichtungen erkennen werden, kann das oben beschriebene Verfahren verwendet werden, um eine breite Vielzahl von miniaturisierten Vorrichtungen herzustellen. Eine solche Vorrichtung ist in Fig. 1 dargestellt, bei der ein spezielles Ausführungsbeispiel einer miniaturisierten Säulenvorrichtung allgemein mit 2 angegeben ist. Die miniaturisierte Säule 2 ist im allgemeinen in einem ausgewählten Substrat 4 unter Verwendung von Laserablationstechniken gebildet. Das Substrat 4 weist im allgemeinen eine erste und zweite Oberfläche, die im wesentlichen planar sind und einander gegenüberliegen, auf, die mit 6 bzw. 8 angegeben sind, wobei das Substrat aus einem Material, nicht Silizium, ausgewählt ist, das UV-absorbierend und folglich laserablatierbar ist.

Bei einem speziellen Ausführungsbeispiel der Erfindung weist die miniaturisierte Säulenvorrichtung 2 eine Säulenstruktur auf, die auf einem Chip ablatiert ist, der bei der Ausführung der Erfindung ein maschinenbearbeitbares Formstück aus dem Kunststoff Polyimid, wie z. B. VespeI®, sein kann. Bei der Erfindung wird insbesondere in Betracht gezogen, ein solches Polyimidsubstrat zu verwenden, da sich basierend auf der beträchtlichen Erfahrung mit den Nachteilen von Quarzglas und basierend auf der Forschung bezüglich Alternativen für dasselbe, Polyimide als ein sehr erwünschtes Substratmaterial für den Analyseabschnitt eines Flüssigphasenprobenverarbeitungssystems herausgestellt haben.

In dieser Hinsicht ist demonstriert worden, daß Polyimide geringe Sorptionseigenschaften hinsichtlich Proteinen aufweisen, die bekanntermaßen bei früheren siliziumdioxidbasierten Trennungssystemen besonders schwierig zu analysieren waren. Erfolgreiche Demonstrationen von Trennungen mit dieser schwierigen Klasse von gelösten Stoffen stellen typischerweise sicher, daß eine Trennung von anderen Klassen von gelösten Stoffen nicht problematisch sein wird. Da Polyimid ein Kondensationspolymer ist, ist es ferner möglich, Gruppen mit der Oberfläche chemisch zu verbinden, die abhängig von der Zielanalyse eine Vielzahl von erwünschten Oberflächeneigenschaften liefern können. Im Gegensatz zu früheren siliziumdioxidbasierten Systemen demonstrieren diese Bindungen mit dem Polymersubstrat eine pH-Stabilität in der Basisregion (pH-Wert 9–10).

Im folgenden wird nun auf die Fig. 1–3 Bezug genommen. Das Substrat 4 weist einen Mikrokanal 10 auf, der in eine erste planare Oberfläche 6 laserablatiert ist. Obwohl der Mikrokanal 10 in einer üblichen ausgedehnten Form dargestellt ist, wird es ohne weiteres offensichtlich, daß Mikrokanäle, die gemäß der Erfindung gebildet sind, in einer großen Vielzahl von Konfigurationen ablatiert werden können, wie z. B. in einem geradlinigen, serpentinenförmigen, spiralförmigen oder einem beliebig gekrümmten, gewünschten Weg. Wie es im vorhergehenden detaillierter beschrieben wurde, kann der Mikrokanal 10 ferner mit einer großen Vielzahl von Kanalgeometrien, einschließlich einer halbkreisförmigen, einer rechtwinkligen, einer rhomboidförmigen Form und dergleichen, gebildet werden, wobei die Kanäle in einem weiten Bereich von Längenverhältnissen gebildet werden können. Es wird ferner angemerkt, daß auch eine Vorrichtung, auf der eine Mehrzahl von Mikrokanälen laserablatiert sind, unter den Gegenstand der vorliegenden Erfindung fällt.

Im folgenden wird besonders auf die Fig. 1 und 4 Bezug genommen. Eine Abdeckungsplatte 12 ist über der ersten planaren Oberfläche 6 angeordnet und bildet in Verbindung mit dem laserablatierten Mikrokanal 10 ein längliches Probenverarbeitungsfach 14. Die Abdeckungsplatte 12 kann aus einem beliebigen geeigneten Substrat, wie z. B. Polyimid, gebildet sein, wobei die Wahl des Substrats lediglich durch eine Vermeidung von unerwünschten Trennungsoberflächen, wie z. B. Silizium- oder Siliziumdioxidmaterialien, begrenzt ist.

Gemäß der Erfindung kann die Abdeckungsplatte 12 über der ersten planaren Oberfläche 6 befestigbar ausgerichtet sein, um ein flüssigkeitsdichtes Probenverarbeitungsfach zu bilden, indem Druckabdichtungstechniken verwendet werden, indem externe Einrichtungen verwendet werden, um die Stücke aneinander zu drängen (wie z. B. Haltevorrichtungen, Spannfedern oder zugeordnete Klammervorrichtungen), oder indem Klebstoffe verwendet werden, die in der Technik zum Verbinden von Polymermaterialien, Keramikmaterialien und dergleichen bekannt sind.

Bezugnehmend auf die Fig. 1–4 ist ein spezielles Ausführungsbeispiel der Erfindung dargestellt, bei dem die Abdeckungsplatte 12 ferner Öffnungen aufweist, die in dieselbe ablatiert sind. In dieser Hinsicht kommuniziert eine erste Öffnung mit dem Probenverarbeitungsfach 14 an einem ersten Ende 16 desselben, um ein Einlaßtor 18 zu bilden, das den Durchgang eines Fluids von einer externen Quelle in das Probenverarbeitungsfach ermöglicht. Eine zweite Öffnung kommuniziert mit dem Probenverarbeitungsfach 14 an einem zweiten Ende 20 desselben, um ein Auslaßtor 22 zu bilden, das einen Durchgang eines Fluids von dem Probenverarbeitungsfach zu einem externen Behälter ermöglicht. Folglich ist eine miniaturisierte Säulenvorrichtung mit einem Flußweg gebildet, der sich von dem ersten Ende 16 des Probenverarbeitungsfachs erstreckt und zu dem zweiten Ende 20 desselben verläuft, wodurch eine Flüssigphasenanalyse von Proben unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Techniken ausgeführt werden kann.

Weiterhin bezugnehmend auf die Fig. 1–4 ist ein spezielles Ausführungsbeispiel der Erfindung dargestellt, das eine Probeneinbringungseinrichtung aufweist, die sowohl in das Substrat 4 als auch die Abdeckungsplatte 12 laserablatiert ist. Ein intern ablatierter Bypass-Kanal 24 ist in dem Substrat 4 gebildet, wobei der Kanal 24 in der Nähe des ersten Endes 16 des Probenverarbeitungsfachs angeordnet ist. Zwei zusätzliche Öffnungen 26 und 28 sind in der Abdeckungsplatte 12 gebildet und angeordnet, um mit dem ersten und dem zweiten Ende (angegeben mit 30 bzw. 32) des Bypass-Kanals 24 zusammenzuwirken. Auf diese Art und Weise kann eine Probe, die in einem externen Reservoir gehalten wird, in den Bypass-Kanal 24 eingebracht werden, um einen Probenpfropfen (sample plug) mit einem bekannten Volumen (das durch die Abmessungen des Kanals 24 definiert ist) zu bilden. Der somit gebildete Probenpfropfen kann daraufhin über das Einlaßtor 18 in das erste Ende 16 des Probenverarbeitungsfachs 14 eingebracht werden, indem eine externe mechanische Ventilanordnung mit dem Einlaßtor und den laserablatierten Öffnungen 26 und 28 kommuniziert und eine Lösung durch den Bypass-Kanal 24 in das Probenverarbeitungsfach gespült wird.

Es wird angemerkt, daß der ablatierte Bypass-Kanal 24 und die Öffnungen 26 und 28 ferner ermöglichen, daß eine große Vielzahl von Probeneinbringungstechniken gemäß der Erfindung ausgeführt werden können. Insbesondere wenn ein Bypass-Kanal vorhanden ist, der nicht mit dem Probenverarbeitungsfach verbunden ist, wird es ermöglicht, daß ein Benutzer eine Probe durch den Bypass-Kanal spült, ohne daß eine Probenverschleppung oder eine Säulenverunreinigung hervorgerufen wird. Wie ein Fachmann auf diesem Gebiet nach dem Lesen dieser Beschreibung erkennen wird, kann eine solche Probeneinbringungstechnik durch eine Muffenkopplung eines zugeordneten Rotors mit einem Stator (nicht gezeigt) an der äußeren Oberfläche einer miniaturisierten Säule bewirkt werden, wobei der Rotor eine externe Röhrenanordnung und Fluidquellen selektiv mit dem Einlaßtor 18 und den Öffnungen 26 und 28 schnittstellenmäßig verbindet, wobei ermöglicht wird, daß eine Probe von dem Bypass-Kanal 24 in die externe Röhrenanordnung gespült wird, von der die Probe dann über das Einlaßtor 18 für eine Flüssigphasenanalyse desselben in die Säule eingebracht werden kann. In dieser Hinsicht ermöglicht eine miniaturisierte Säulenvorrichtung, die in einem Polyimidsubstrat gebildet ist, daß sich ein Keramikrotor, der unter Verwendung einer Spannfeder an die Vorrichtung gedrückt wird (um eine flüssigkeitsdichte Abdichtung zu bilden), aufgrund der Reibungscharakteristika der zwei Materialien noch zwischen ausgewählten Öffnungspositionen auf der Vorrichtung dreht. Weitere geeignete Rotoren können in starren Materialien, wie z. B. Glas und nicht-leitfähigen Substraten, gebildet werden.

Bei der Ausführung der Erfindung liefert folglich eine externe Hardware die mechanische Ventilanordnung, die für eine Kommunikation einer miniaturisierten Säulenvorrichtung mit unterschiedlichen externen Flüssigkeitsreservoirs, wie z. B. mit einer Elektrolytlösung, einer Spüllösung oder der Probe, über laserablatierte Löcher, die in der Abdeckungsplatte 12 vorgesehen sind, notwendig ist. Dieses Merkmal ermöglicht, daß eine Vielzahl von Injektionsverfahren, einschließlich einer Druckinjektion, einer hydrodynamischen Injektion oder einer elektrokinetischen Injektion, an eine miniaturisierte planare Säulenvorrichtung angepaßt werden können, die gemäß der Erfindung aufgebaut ist. Bei dem speziellen Ausführungsbeispiel von Fig. 1-3 wird in Betracht gezogen, daß die externe Ventilanordnung und die Injektions-einrichtung mit der Probenverarbeitungsvorrichtung mittels einer Muffenkopplung mit den laserablatierten Öffnungen kommunizieren, wobei jedoch beliebige andere geeignete Verbindungsverfahren, die im Stand der Technik bekannt sind, ohne weiteres an die Erfindung angepaßt werden können. Ferner wird angemerkt, daß zahlreiche weitere Probeneinbringungs- und Fluidverbindungsentwürfe ausgeführt werden können und noch unter den Gegenstand dieser Erfindung fallen.

Ferner kann gemäß der Erfindung eine große Vielzahl von Einrichtungen zum Anlegen einer Antriebskraft entlang der Länge des Probenverarbeitungsfachs 14 dieser Vorrichtung zugeordnet werden. In dieser Hinsicht kann ein Druckunterschied oder ein elektrisches Potential entlang der gesamten Länge des Probenverarbeitungsfachs angelegt werden, indem die Antriebseinrichtung mit dem Einlaßtor 18 und dem Auslaßtor 22 schnittstellenmäßig verbunden wird.

Die Verwendung von Substraten, z. B. Polyimid-Materialien, bei dem Aufbau von miniaturisierten Säulen gemäß der Erfindung ermöglicht die Verwendung einer Brechungsindex-Erfassung (RI-Erfassung; RI = refractive index), um getrennte interessierende Analyte zu erfassen, die diese Säulen durchlaufen. In dieser Hinsicht ermöglicht das Vorsehen einer zugeordneten Laserdioden, die eine Strahlung bei einer Wellenlänge emittiert, bei der Polyimid "transparent" ist (wie z. B. bei > 500 nm), einen Erfassungsaufbau, bei dem keine zusätzlichen Merkmale in die Säulenvorrichtungen ablatiert werden müssen.

Im folgenden wird auf die Fig. 2-4 Bezug genommen. Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung kann eine Erfassungseinrichtung in das Substrat 4 und die Abdeckungsplatte 12 ablatiert werden; wobei die Erfassungseinrichtung im wesentlichen stromabwärts von dem ersten Ende 16 des Probenverarbeitungsfachs 14 angeordnet ist. Insbesondere kann eine Öffnung 34 durch das Substrat 4 ablatiert sein, um mit dem Probenverarbeitungsfach 14 zu kommunizieren. Eine entsprechende Öffnung 36 kann ebenfalls in der Abdeckungsplatte 12 gebildet und derart angeordnet sein, daß sich dieselbe in einer coaxialen Ausrichtung mit der Öffnung 34 befinden wird, wenn die Abdeckungsplatte an dem Substrat befestigt ist, um das Probenverarbeitungsfach 14 zu bilden. Auf diese Weise können Elektroden (nicht gezeigt) über die Öffnungen 34 und 36 mit der miniaturisierten Säulenvorrichtung verbunden werden, um getrennte interessierende Analyte, die das Probenverarbeitungsfach durchlaufen, durch elektrochemische Erfassungstechniken zu erfassen.

Bezugnehmend auf Fig. 5 ist ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung dargestellt, das mit 2' angegeben ist und eine bevorzugte Erfassungseinrichtung aufweist, die allgemein mit 42 bezeichnet ist. Insbesondere ist eine erste transparente bzw. lichtdurchlässige Lage 38 vorgesehen, wobei die Abdeckungsplatte 12 zwischen der ersten transparenten Lage und dem Substrat 14 angeordnet ist. Eine zweite transparente Lage 40 ist ferner vorgesehen, wobei die zweite Lage über der zweiten planaren Oberfläche 8 des Substrats 4 angeordnet ist. Auf diese Weise ermöglicht die Erfassungseinrichtung 42 eine optische Erfassung von getrennten Analyten, die das Probenverarbeitungsfach, das durch die Kombination des Mikrokanals 10 und der Abdeckungsplatte 12 gebildet ist, durchlaufen, über eine Übertragung von Strahlung, die orthogonal zu der Hauptachse des Probenverarbeitungsfachs (und folglich orthogonal zu der Richtung des elektroosmotischen Flusses bei einer elektrophoretischen Trennung) verläuft. Bei der Ausführung der Erfindung können die transparenten Lagen ferner Materialien, wie z. B. Quarz, Diamant, Saphir, Quarzglas oder ein beliebiges anderes geeignetes Substrat aufweisen, das eine Lichtübertragung durch dasselbe ermöglicht.

Diese transparenten Lagen können mit einer Fläche gebildet sein, die gerade groß genug ist, um die Erfassungsöffnungen 34 und 36 abzudecken und abzudichten, oder die Lagen können dimensioniert sein, um möglicherweise die gesamte Fläche der Säulenvorrichtung abzudecken. In dieser Hinsicht kann eine zusätzliche Struktursteifigkeit für eine Säulenvorrichtung, die in einem besonders dünnen Substratfilm, wie z. B. einem Dünnschichtpolyimidsubstrat, gebildet ist, vorgesehen werden, indem eine im wesentlichen koplanare Lage z. B. aus Quarzglas verwendet wird.

Folglich ermöglicht die oben beschriebene optische Erfassungseinrichtung 42 eine Anpassung einer Vielzahl von externen optischen Erfassungseinrichtungen an miniaturisierte Säulen, die gemäß der Erfindung aufgebaut sind. Ferner wird eine Abdichtung der transparenten Lagen 38 und 40 an der miniaturisierten Säulenvorrichtung 2' ohne weiteres ermöglicht, wenn beispielsweise das Substrat 4 und die Abdeckungsplatte 12 in Polyimid-Materialien gebildet sind, die eine Schicht aus einem thermischen Klebstoff, der aus Polyimid gebildet ist, aufweisen, da es bekannt ist, daß Quarz-/Kapton®-Verbindungen, die unter Verwendung solcher Klebstoffe gebildet sind, sehr nachgiebig sind. Eine Abdichtung aus anderen bevorzugten transparenten Schichtmaterialien, wie z. B. Diamant, Saphir oder Quarzglas, an dieser Vorrichtung können unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Adhäsionstechniken erreicht werden.

Die Möglichkeit einer Erfassung mit Strahlung über einem Bereich von elektromagnetischen Wellenlängen ermöglicht, daß eine Vielzahl von spektrophotometrischen Erfassungstechniken, einschließlich einer UV/Vis-, Fluoreszenz-, Brechungsindex- (RI-) und Raman-Technik, mit einer miniaturisierten Säule gemäß der Erfindung schnittstellenmäßig verbunden werden können.

Wie es ohne weiteres offensichtlich wird, liefert außerdem die Verwendung von optischen Erfassungseinrichtungen, die in das Substrat und die Abdeckungsplatte ablatierte Öffnungen aufweisen, eine sehr gute Kontrolle über die effektive Erfassungsweglänge in einer miniaturisierten Säulenvorrichtung, die gemäß der Erfindung aufgebaut ist. In dieser Hinsicht wird die Erfassungsweglänge im wesentlichen gleich der kombinierten Dicke des Substrats 4 und der Abdeckungsplatte 12 sein, wobei unter Verwendung dieser Erfassungseinrichtungen 42 in Dünnschichtsubstraten, wie z. B. Polyimid-Materialien, Erfassungsweglängen von bis zu $250\text{ }\mu\text{m}$ ohne weiteres erreichbar sind.

Bezugnehmend nun auf Fig. 6 ist zu erkennen, daß die Öffnungen 34 und 36 ein vergrößertes Volumen in dem Probenverarbeitungsfach 14 an dem Schnittpunkt mit der Erfassungseinrichtung 42 liefern, wobei dieses Volumen proportional zu der kombinierten Dicke des Substrats 4 und der Abdeckungsplatte 12 sein wird. Auf diese Weise können die

Probenpfropfen, die das Probenverarbeitungsfach 14 durchlaufen, einer ungünstigen Störung ausgesetzt sein, wenn der Pfropfen durch das erhöhte Fachvolumen in dem Erfassungsbereich beeinflusst wird, insbesondere wenn die kombinierte Dicke des Substrats und der Abdeckungsplatte etwa 250 µm übersteigt, wodurch möglicherweise die Trennungswirksamkeit in der Vorrichtung verringert wird.

Die vorliegende Erfindung, bei der Erfassungsweglängen, die 250 µm übersteigen, erwünscht sind, liefert folglich ein alternatives Vorrichtungsausführungsbeispiel, bei dem laserablatierte Merkmale auf zwei gegenüberliegenden Oberflächen eines Substrats vorgesehen sind. Insbesondere in den Fig. 7A und 7B ist ein weiteres Ausführungsbeispiel einer miniaturisierten Säulenvorrichtung allgemein mit 52 angegeben. Die miniaturisierte Säule weist ein Substrat 54 mit einer ersten und zweiten Oberfläche, die im wesentlichen planar sind und einander gegenüberliegen, auf, die jeweils mit 56 und 58 angegeben sind. Das Substrat 54 weist einen ersten Mikrokanal 60, der in der ersten planaren Oberfläche 56 laserablatiert ist, und einen zweiten Mikrokanal 62 auf, der in der zweiten planaren Oberfläche 58 laserablatiert ist, wobei die Mikrokanäle wie oben beschrieben eine große Vielzahl von Geometrien, Konfigurationen und Längenverhältnissen aufweisen können.

Die miniaturisierte Säulenvorrichtung von Fig. 7A und 7B umfaßt ferner eine erste und zweite Abdeckungsplatte, die mit 64 bzw. 66 bezeichnet sind, die in Kombination mit dem ersten und dem zweiten Mikrokanal 60 und 62 ein erstes und zweites längliches Trennungsfach definieren, wenn das Substrat 54 schichtweise zwischen der ersten und der zweiten Abdeckungsplatte angeordnet ist.

Weiter bezugnehmend auf Fig. 7A und 7B kann eine Mehrzahl von Öffnungen in die Vorrichtung laserablatiert werden, um ein erweitertes Trennungsfach vorzusehen und um ferner eine Fluidkommunikationseinrichtung einzurichten. Insbesondere kommuniziert eine Leitungseinrichtung 72, die eine laserablatierte Öffnung in dem Substrat 54 mit einer Achse, die orthogonal zu der ersten und zweiten planaren Oberfläche 56 und 58 ist, aufweist, mit einem entfernten Ende 74 des ersten Mikrokanals 60 und mit einem ersten Ende 76 des zweiten Mikrokanals 62, um ein erweitertes Trennungsfach zu bilden.

Ferner ermöglicht eine Öffnung 68, die in der ersten Abdeckungsplatte 64 laserablatiert ist, eine Fluidkommunikation mit dem ersten Mikrokanal 60, und eine zweite Öffnung 70, die in der zweiten Abdeckungsplatte 66 laserablatiert ist, ermöglicht eine Fluidkommunikation mit dem zweiten Mikrokanal 62. Wenn die Öffnung 68 als Einlaßtor verwendet wird, und die zweite Öffnung 70 als Auslaßtor verwendet wird, ist, wie es ohne weiteres offensichtlich wird, eine miniaturisierte Säulenvorrichtung geschaffen, die einen Flußweg aufweist, der sich entlang der kombinierten Länge des ersten und zweiten Mikrokanals 60 und 62 erstreckt.

Bei dem Ausführungsbeispiel der Erfindung, wie es in Fig. 7A und 7B dargestellt ist, kann eine große Vielzahl von Probeneinbringungseinrichtungen verwendet werden, wie z. B. diejenigen, die im vorhergehenden beschrieben wurden. Eine externe Hardware kann ferner mit dieser Vorrichtung schnittstellenmäßig verbunden werden, um Flüssigkeitshandhabungsfähigkeiten vorzusehen, und eine Vielzahl von Einrichtungen zum Anlegen einer Antriebskraft entlang der Länge des Trennungsfachs kann der Vorrichtung zugeordnet werden, beispielsweise durch schnittstellenmäßiges Verbinden von Antriebseinrichtungen mit der ersten und/oder zweiten Öffnung 68 und 70, wie es im vorhergehenden beschrieben wurde.

Zusätzlich kann eine Vielzahl von Erfassungseinrichtungen ohne weiteres in dieses Ausführungsbeispiel aufgenommen werden. In dieser Hinsicht kann eine erste Öffnung 78 in der ersten Abdeckungsplatte 64 laserablatiert werden, und eine zweite Öffnung 80 kann entsprechend in der zweiten Abdeckungsplatte 66 gebildet werden, derart, daß sich die erste und zweite Öffnung in einer coaxialen Ausrichtung mit der Leitungseinrichtung 72 befinden werden, wenn das Substrat 54 schichtweise zwischen der ersten und zweiten Abdeckungsplatte angeordnet ist. Eine Erfassung von Analyten in einer getrennten Probe, die die Leitungseinrichtung durchläuft, ist dadurch ohne weiteres möglich, beispielsweise indem Elektroden über die Öffnungen 78 und 80 mit der miniaturisierten Säule verbunden werden, und indem eine Erfassung unter Verwendung elektrochemischer Techniken durchgeführt wird.

Ein Schlüsselmerkmal der laserablatierten Leitungseinrichtung 72 ist jedoch die Fähigkeit, eine verlängerte optische Erfassungsweglänge von bis zu 1 mm oder größer vorzusehen, ohne daß aufgrund eines vergrößerten Trennungsfachvolumen an dem Punkt der Erfassung eine ungünstige Probenpfropfenstörung auftritt. Im folgenden wird auf die Fig. 7A, 7B und 9 Bezug genommen. Eine erste und zweite transparente Lage, die mit 82 bzw. 84 bezeichnet sind, können derart vorgesehen sein, daß die erste Abdeckungsplatte 64 zwischen der ersten transparenten Lage und der ersten planaren Oberfläche 56 angeordnet ist, wobei die zweite Abdeckungsplatte 65 zwischen der zweiten transparenten Lage und der zweiten planaren Oberfläche 58 angeordnet ist. Die transparenten Lagen 82 und 84 können aus geeigneten Materialien, wie z. B. Quarzkristall, Quarzglas, Diamant, Saphir und dergleichen, ausgewählt werden. Ferner können die transparenten Lagen derart vorgesehen werden, daß die Oberfläche derselben gerade groß genug ist, um die Öffnungen 78 und 80 abzudecken und abzudichten, oder diese Lagen können dimensioniert sein, um möglicherweise die gesamte Oberfläche der Säulenvorrichtung zu bedecken. Wie im vorhergehenden beschrieben, ermöglicht dieses Merkmal, daß eine zusätzliche Struktursteifigkeit an einer Säulenvorrichtung vorgesehen wird, die in einem besonders dünnen Substrat gebildet ist.

Wie es am besten in Fig. 9 gezeigt ist, ermöglicht diese Anordnung, daß eine optische Erfassung von Probenanalyten, die die miniaturisierte Säulenvorrichtung durchlaufen, entlang einer optischen Erfassungsweglänge 86 ausgeführt wird, die der Hauptachse der Leitungseinrichtung 72 entspricht. Wie es ohne weiteres offensichtlich wird, wird die optische Erfassungsweglänge 86 im wesentlichen durch die Dicke des Substrats 54 bestimmt, wodurch folglich mit der vorliegenden Erfindung eine sehr große Flexibilität beim Auslegen einer miniaturisierten Säulenvorrichtung mit Mikrometer-Säulenabmessungen und optischen Weglängen von bis zu 1 mm oder größer ermöglicht wird. Auf diese Art und Weise kann eine große Vielzahl von zugeordneten optischen Erfassungsvorrichtungen mit einer miniaturisierten Säule, die gemäß der Erfindung aufgebaut ist, schnittstellenmäßig verbunden werden, wobei eine Erfassung der Analyte in den Proben, die die Leitungseinrichtung 72 durchlaufen, unter Verwendung von UV/Vis-, Fluoreszenz-, Brechungsindex- (RI-), Raman- oder entsprechenden spektrophotometrischen Techniken ausgeführt werden kann.

Bezugnehmend nun auf die Fig. 8A und 8B ist ein verwandtes Ausführungsbeispiel der Erfindung dargestellt, das eine

miniaturisierte Säulenvorrichtung 52' aufweist, wobei der Säulenabschnitt und die erste und zweite Abdeckungsplatte in einem einzigen flexiblen Substrat, das im allgemeinen mit 88 bezeichnet ist, gebildet sind. Das flexible Substrat 88 weist folglich drei unterschiedliche Regionen auf, einen Säulenabschnitt 88B und mit einer ersten und zweiten Oberfläche 56' bzw. 58', die im wesentlichen planar sind und einander gegenüberliegen, wobei der Säulenabschnitt zwischen einem ersten Abdeckungsplattenabschnitt 88A und einem zweiten Abdeckungsplattenabschnitt 88C angeordnet ist. Der erste und zweite Abdeckungsplattenabschnitt weisen zumindest eine im wesentlichen planare Oberfläche auf. Der erste Abdeckungsplattenabschnitt 88A und der Säulenabschnitt 88B sind durch zumindest eine Faltungseinrichtung 90 getrennt, derart, daß der erste Abdeckungsplattenabschnitt ohne weiteres gefaltet werden kann, um über der ersten im wesentlichen planaren Oberfläche 56' des Säulenabschnitts 88B zu liegen. Der zweite Abdeckungsplattenabschnitt 88C und der Säulenabschnitt 88B sind ebenfalls durch zumindest eine Faltungseinrichtung 92 getrennt, derart, daß die zweite Abdeckungsplatte ohne weiteres gefaltet werden kann, um über der zweiten im wesentlichen planaren Oberfläche 58' des Säulenabschnitts 88B zu liegen. Bei besonders bevorzugten Ausführungsbeispielen kann jede Faltungseinrichtung 90 und 92 eine Reihe von voneinander beabstandeten Perforationen, die in dem flexiblen Substrat ablatiert sind, eine Reihe von voneinander beabstandeten schlitzartigen Vertiefungen und Öffnungen, die ablatiert sind, um sich lediglich teilweise durch das Substrat zu erstrecken, oder dergleichen aufweisen. Die Perforationen oder Vertiefungen weisen eine kreisförmige, diamantförmige, hexagonale Form oder auch andere Formen auf, die eine Scharnierbildung entlang einer vorbestimmten geraden Linie unterstützen.

Die miniaturisierte Säulenvorrichtung 52' ist folglich durch Laserablatieren eines ersten Mikrokanals 60' in der ersten planaren Oberfläche 56' des Säulenabschnitts 88B und eines zweiten Mikrokanals 62' in der zweiten planaren Oberfläche 58' des Säulenabschnitts gebildet. Jeder Mikrokanal kann eine große Vielzahl von Geometrien, Konfigurationen und Längenverhältnissen aufweisen. Ein erstes Trennungsfach wird dann durch Falten des flexiblen Substrats 88 an der ersten Faltungseinrichtung 90 gebildet, derart, daß der erste Abdeckungsplattenabschnitt 88A den ersten Mikrokanal 60' bedeckt, um ein längliches Trennungsfach zu bilden. Ein zweites Trennungsfach wird dann vorgesehen, indem das flexible Substrat 88 an der zweiten Faltungseinrichtung 92 gefaltet wird, derart, daß der zweite Abdeckungsplattenabschnitt 88C den zweiten Mikrokanal 62' bedeckt, um ein Trennungsfach zu bilden, wie es im vorhergehenden beschrieben wurde. Eine Leitungseinrichtung 72', die eine laserablatierte Öffnung in dem Säulenabschnitt 88B mit einer Achse, die orthogonal zu der ersten und zweiten planaren Oberfläche 56' und 58' ist, aufweist, kommuniziert mit einem entfernten Ende des ersten Mikrokanals 60' und einem ersten Ende des zweiten Mikrokanals 62' her, um ein einzelnes erweitertes Trennungsfach zu bilden.

Ferner ermöglicht eine Öffnung 68', die in dem ersten Abdeckungsplattenabschnitt 88A laserablatiert ist, eine Fluidkommunikation mit dem ersten Mikrokanal 60', wobei eine zweite Öffnung 70', die in den zweiten Abdeckungsplattenabschnitt 88C laserablatiert ist, eine Fluidkommunikation mit dem zweiten Mikrokanal 62' ermöglicht. Wie es im vorhergehenden beschrieben wurde, ist eine miniaturisierte Säulenvorrichtung mit einem Flußweg, der sich entlang der kombinierten Länge des ersten und zweiten Mikrokanals erstreckt, vorgesehen, wenn die erste und zweite Öffnung als Einlaß- bzw. Auslaßtor verwendet werden.

Eine Erfassungseinrichtung kann optional in die Vorrichtung von Fig. 8A und 8B aufgenommen werden. Bei einem speziellen Ausführungsbeispiel kann eine erste Öffnung 78' in dem ersten Abdeckungsplattenabschnitt 88A laserablatiert werden, und eine zweite Öffnung 80' kann entsprechend in dem zweiten Abdeckungsplattenabschnitt 88C gebildet werden, wobei die Öffnungen angeordnet sind, um koaxial miteinander zu kommunizieren und um mit der Leitungseinrichtung 72' zu kommunizieren, wenn das flexible Substrat 88 scharniermäßig gefaltet wird, wie es im vorhergehenden beschrieben wurde, um die Öffnungen 78' und 80' mit der Leitungseinrichtung 72' genau auszurichten.

Bei weiteren verwandten Aspekten der Erfindung sind optionale Mikroausrichtungseinrichtungen – die entweder durch Laserablationstechniken oder durch andere Verfahren zum Fertigen von Formstücken gebildet sind, in der miniaturisierten Säulenvorrichtung 52' vorgesehen. Insbesondere kann eine Mehrzahl von entsprechenden laserablatierten Öffnungen (nicht gezeigt) in dem Säulenabschnitt 88B und dem ersten und zweiten Abdeckungsplattenabschnitt 88A bzw. 88C des flexiblen Substrats 88 vorgesehen sein. Diese Öffnungen sind derart angeordnet, daß eine koaxiale Ausrichtung derselben die genaue Ausrichtung des Säulenabschnitts mit einem oder beiden der Abdeckungsplattenabschnitte ermöglicht, um verschiedene Merkmale, wie z. B. die optionale Erfassungseinrichtung, mit der ablatierten Leitungseinrichtung auszurichten. Eine solche optionale Ausrichtung kann unter Verwendung einer externen Vorrichtung mit Einrichtungen (beispielsweise Stiften) zum Zusammenwirken mit den koaxialen Öffnungen bewirkt werden, um die Komponenten und Abschnitte in einer korrekten Ausrichtung miteinander zu halten.

Folglich sind neuartige miniaturisierte Säulenvorrichtungen beschrieben worden, die in ein Substrat, das kein Silizium- oder Siliziumdioxidmaterial aufweist, laserablatiert sind, und die mehrere Hauptprobleme vermeiden, die bekannten früheren Versuche beim Vorsehen von Mikrosäulenvorrichtungen zugeordnet werden mußten. Die Verwendung von Laserablationstechniken bei der Ausführung der Erfindung ermöglicht, daß äußerst symmetrische und genau definierte Mikrosäulenvorrichtungen in einer breiten Klasse von Polymer- und Keramiksubstraten gefertigt werden können, um eine Vielzahl von miniaturisierten Flüssigphasenanalysesystemen vorzusehen. In dieser Hinsicht können miniaturisierte Säulen vorgesehen werden, die mikrokapillare Abmessungen (mit einem Durchmesser, der von 5 bis 200 µm reicht) und Säulenerfassungsweglängen von bis zu 1 mm oder mehr aufweisen. Dieses Merkmal war bei früheren Versuchen bei einer Miniaturisierung, wie z. B. bei einer Kapillarelektrophorese, ohne eine beträchtliche technische Entwicklungsarbeit an einer Vorrichtung nach einer Kapillarbildung nicht erreichbar. Ferner vermeidet eine Laserablation von miniaturisierten Säulen in inerten Substraten, wie z. B. Polyimid-Materialien, die Probleme, die bei bekannten Vorrichtungen, die in silizium- oder siliziumdioxidbasierten Materialien gebildet sind, aufgetreten sind. Solche Probleme umfassen die inhärente chemische Aktivität und pH-Instabilität von silizium- und siliziumdioxidbasierten Substraten, die die Typen der Trennungen, die bei diesen Vorrichtungen durchgeführt werden können, begrenzen.

Bei der Ausführung der Erfindung können miniaturisierte Säulenvorrichtungen gebildet werden, indem ein Satz von gewünschten Merkmalen in einem ausgewählten Substrat unter Verwendung eines Kopier- und Repetier-Prozesses laserablatiert wird, um die diskreten Einheiten zu bilden. In dieser Hinsicht wird es besonders in Betracht gezogen, diese Vor-

richtungen in Kondensationspolymersubstraten, die Polyimide, Polyamide, Polyester und Polycarbonate umfassen, zu laserablatieren. Die vorliegende Erfindung kann ferner unter Verwendung entweder eines Laserablationsprozesses oder eines LIGA-Prozesses ausgeführt werden, um Schablonen zu bilden, die einen Satz von erwünschten Merkmalen umfassen, wodurch eine Mehrzahl von Kopien von miniaturisierten Säulen unter Verwendung von bekannten Spritzgußtechniken in großem Umfang produziert werden können. Insbesondere wird hierin in Betracht gezogen, miniaturisierte Säulen durch Spritzgießen in Substraten zu bilden, die beispielsweise die folgenden Materialien aufweisen: Polycarbonat; Polyester mit Poly-(Ethylenterephthalat) und Poly-(Butylenterephthalat); Polyamid (wie z. B. Nylon); Polyether mit Polyformaldehyd und Poly-(Phenylensulfid); Polyimid, wie z. B. Kapton® und Upilex®; Polyolefin-Verbindungen mit ABS-Polymeren, Kel-F-Copolymer, Poly-(Methylmethacrylat), Poly-(Styrol-Butadien)-Copolymer, Poly-(Tetrafluoroethylen), Poly-(Ethylen-Vinylacetat)-Copolymer, Poly-(N-Vinylcarbazol) und Polystyrol.

Eine Laserablation von Mikrokanälen in den Oberflächen der oben beschriebenen Substrate weist das zusätzliche Merkmal auf, daß eine große Vielzahl von Oberflächenbehandlungen vor einer Bildung des Probenverarbeitungsfachs auf die Mikrokanäle angewendet werden können. Das heißt, die offene Konfiguration der laserablatierten Mikrokanäle, die unter Verwendung des Verfahrens der Erfindung hergestellt werden, ermöglicht, daß eine Anzahl von Oberflächenbehandlungen oder Modifikationen durchgeführt werden können, die bei einem Aufbau mit geschlossenem Format, wie beispielsweise bei bekannten Mikrokapillaren, nicht möglich sind. Insbesondere liefert eine Laserablation in Kondensationspolymersubstraten Mikrokanäle mit Oberflächen, die als Merkmal Funktionsgruppen, wie z. B. Carboxyl-Gruppen, Hydroxyl-Gruppen und Amin-Gruppen, aufweisen, wodurch eine chemische Bindung von ausgewählten Spezies mit der Oberfläche dieser Mikrokanäle unter Verwendung im Stand der Technik bekannter Verfahren ermöglicht wird. Weitere Oberflächenbehandlungen, die durch die offene Konfiguration dieser Vorrichtungen ermöglicht werden, umfassen Oberflächenadsorptionen, Polymerübertragungen und eine Dünnschichtaufbringung von Materialien, wie z. B. Diamant oder Saphir, auf Mikrokanaloberflächen unter Verwendung von Maskierungs- und Aufbringungstechniken und dynamischen Deaktivierungstechniken, die auf dem Gebiet von Flüssigkeitstrennungen bekannt sind.

Die Fähigkeit eine starre computerunterstützte Steuerung über die vorliegenden Laserablationsprozesse auszuüben, ermöglicht eine extrem genaue Mikrostrukturbildung, die wiederum die Bildung miniaturisierter Säulen ermöglicht, die Merkmale aufweisen, die in zwei im wesentlichen planare Komponenten ablatiert sind, wobei diese Komponenten ausgerichtet werden können, um ein zusammengesetztes Probenverarbeitungsfach mit verbesserter Symmetrie und axialer Ausrichtung zu definieren. In dieser Hinsicht wird in Betracht gezogen, ein weiteres Ausführungsbeispiel der Erfindung vorzulegen, bei dem eine Laserablation verwendet wird, um zwei Komponentenhälften zu erzeugen, die eine einzelne miniaturisierte Säulenvorrichtung definieren, wenn dieselben gefaltet oder miteinander ausgerichtet werden.

Bezugnehmend nun auf Fig. 10 ist eine miniaturisierte Säule für eine Flüssigphasenanalyse einer Probe allgemein mit 102 bezeichnet. Die miniaturisierte Säule 102 ist durch Vorsehen eines Trägerkörpers 104 mit einer ersten und zweiten Komponentenhälfte, die mit 106 bzw. 108 bezeichnet sind, gebildet. Der Trägerkörper kann ein im wesentlichen planares Substrat, wie z. B. einen Polyimidfilm, aufweisen, der sowohl laserablatierbar als auch flexibel ist, um ein Falten nach einer Ablation zu ermöglichen; dieses spezielle ausgewählte Substrat soll jedoch nicht als die Erfindung begrenzend angesehen werden.

Die erste und zweite Komponentenhälfte 106 und 108 weisen jeweils im wesentlichen planare innere Oberflächen auf, die mit 110 bzw. 112 bezeichnet sind, in die miniaturisierte Säulenmerkmale laserablatiert werden können. Insbesondere ist eine erste Mikrokanalstruktur 114 in der ersten planaren inneren Oberfläche 110 laserablatiert, und eine zweite Mikrokanalstruktur 116 ist in der zweiten planaren inneren Oberfläche 112 laserablatiert. Gemäß der Erfindung sind die erste und die zweite Mikrokanalstruktur in dem Trägerkörper 104 ablatiert, um jeweils ein Spiegelbild voneinander vorzusehen.

Im folgenden wird nun auf die Fig. 11 und 12 Bezug genommen. Ein Probenverarbeitungsfach 118, das eine längliche Bohrung aufweist und durch die erste und zweite Mikrokanalstruktur 114 und 116 definiert ist, kann durch Ausrichten (beispielsweise durch Falten) der ersten und zweiten Komponentenhälfte 106 und 108 in einer einander gegenüberliegenden angrenzenden Anordnung gebildet werden. Bei der Ausführung der Erfindung können die erste und zweite Komponentenhälfte in einer aneinander fixierbaren Ausrichtung gehalten werden, um unter Verwendung von Druckabdichtungstechniken, wie z. B. durch Anlegen einer vorgespannten Kraft, oder durch die Verwendung von Klebstoffen, wie es auf dem Gebiet von Flüssigphasentrennungsvorrichtungen bekannt ist, ein flüssigkeitsdichtes Probenverarbeitungsfach zu bilden. Es wird ferner gemäß der Erfindung in Betracht gezogen, einen ersten und zweiten Mikrokanal 114 und 116 mit halbkreisförmigen Querschnitten zu bilden, wodurch bei einer Ausrichtung der Komponentenhälften ein Probenverarbeitungsfach 118 mit einem sehr symmetrischen kreisförmigen Querschnitt definiert wird, um einen verbesserten Fluidfluß durch dasselbe zu ermöglichen; wie es im vorhergehenden erörtert wurde, ist jedoch eine große Vielzahl von Mikrokanalgeometrien im Rahmen der Erfindung denkbar.

Bei einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung wird besonders in Betracht gezogen, den Trägerkörper 104 aus einem Polymerlaminatsubstrat zu bilden, das einen Kapton®-Film aufweist, der mit einer dünnen Schicht eines thermischen Kunststoffes, der aus Polyimid gebildet ist, gemeinsam stranggepreßt wird, der als KJ® bezeichnet wird und von DuPont (Wilmington, Delaware) erhältlich ist. Auf diese Art und Weise können die erste und zweite Komponentenhälfte 106 und 108 mittels Wärme aneinander abgedichtet werden, was eine flüssigkeitsdichte Schweißstelle ergibt, die dieselben chemischen Eigenschaften und folglich dieselbe mechanische, elektrische und chemische Stabilität wie das Kapton®-Grundmaterial aufweist.

Im folgenden wird nun auf die Fig. 10 bis 12 Bezug genommen. Die miniaturisierte Säulenvorrichtung 102 weist ferner Einrichtungen zum Kommunizieren mit zugeordneten externen Fluidbehältereinrichtungen (nicht gezeigt) und dem Probenverarbeitungsfach 118 auf, um eine Flüssigphasentrennungsvorrichtung vorzusehen. Insbesondere können eine Mehrzahl von Öffnungen in dem Trägerkörper 104 laserablatiert werden, wobei sich die Öffnungen von zumindest einer äußeren Oberfläche des Trägerkörpers erstrecken und mit zumindest einem Mikrokanal kommunizieren, wobei die Öffnungen den Durchgang eines Fluids durch dieselben ermöglichen. In dieser Hinsicht kann ein Einlaßtor 120 in der ersten Komponentenhälfte 106 laserablatiert werden und mit einem ersten Ende 122 des Mikrokanals 114 kommunizieren. Auf

diese Art und Weise kann ein Auslaßtor **124** in der ersten Komponentenhälfte ablatiert werden und mit einem zweiten Ende **126** des ersten Mikrokanals **114** kommunizieren.

Wie ohne weiteres zu erkennen ist, kann dadurch eine Flüssigphasenprobenvorrichtung gebildet werden, bei der sich ein Flußweg von dem ersten Ende **122** des Mikrokanals **114** zu dem zweiten Ende **126** desselben erstreckt, indem Fluids von einer zugeordneten Quelle (nicht gezeigt) durch das Einlaßtor **120** kommunizieren, indem die Fluids das Probenverarbeitungs-fach **118**, das durch die Ausrichtung der Mikrokanäle **114** und **116** gebildet ist, durchlaufen, und indem ermöglicht wird, daß die Fluids das Probenverarbeitungs-fach über das Auslaßtor **126** verlassen. Auf diese Weise können eine große Vielzahl von Flüssigphasenanalyseprozeduren in dieser miniaturisierten Säulenvorrichtung unter Verwendung bekannter Techniken ausgeführt werden. Außerdem können ohne weiteres verschiedene Einrichtungen zum Anlegen einer Antriebskraft entlang der Länge des Probenverarbeitungs-fachs **118**, wie z. B. einer Druckdifferenz oder eines elektrischen Potentials, über das Einlaß- und Auslaßtor schnittstellenmäßig mit der Säulenvorrichtung verbunden werden, oder indem eine schnittstellenmäßige Verbindung mit dem Probenverarbeitungs-fach über zusätzliche Öffnungen, die in den Trägerkörper **104** ablatiert werden können, vorgesehen wird.

Das Einlaßtor **120** kann derart gebildet werden, daß eine Vielzahl von externen Fluid- und/oder Probeneinbringungseinrichtungen ohne weiteres mit der miniaturisierten Säulenvorrichtung **102** schnittstellenmäßig verbunden werden kann. Wie es detaillierter im vorhergehenden erörtert wurde, umfassen solche Einrichtungen externe Druckinjektions-, Hydrodynamische Injektions- oder elektrokinetische Injektionsvorrichtungen.

Im folgenden wird nun auf die Fig. 10 und 11 Bezug genommen: Die miniaturisierte Säulenvorrichtung **102** weist ferner eine Erfassungseinrichtung auf, die in dem Trägerkörper **104** laserablatiert ist. Insbesondere ist eine erste Öffnung **128** in der ersten Komponentenhälfte **106** ablatiert und kommuniziert mit dem ersten Mikrokanal **114** an einem Punkt in der Nähe des zweiten Endes **126** desselben. Eine zweite Öffnung **130** ist ebenfalls in der zweiten Komponentenhälfte **108** gebildet, um mit dem zweiten Mikrokanal **116** zu kommunizieren. Folglich kann dann eine große Vielzahl von zugeordneten Erfassungseinrichtungen, z. B. NMR-Erfassungseinrichtungen, mit dem Probenerfassungs-fach **118** schnittstellenmäßig verbunden werden, um getrennte interessierende Analyte, die das Fach durchlaufen, zu erfassen, beispielsweise indem eine Verbindung der Elektroden mit der miniaturisierten Säule über die erste und zweite Öffnung **128** und **130** vorgesehen wird.

Bei noch einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung ist eine optische Erfassungseinrichtung in der miniaturisierten Säulenvorrichtung **102** vorgesehen. In dieser Hinsicht können die erste und zweite Öffnung **128** und **130** in dem Trägerkörper **104** derart ablatiert werden, daß, wenn die Komponentenhälften ausgerichtet sind, um das Probenverarbeitungs-fach zu bilden, sich die Komponenten in einer coaxialen Ausrichtung zueinander befinden, wobei die Öffnungen ferner Achsen aufweisen, die orthogonal zu der Ebene des Trägerkörpers sind. Wie ein Fachmann auf diesem Gebiet ohne weiteres erkennen wird, kann durch Vorsehen von transparenten Lagen (nicht gezeigt), die über der Außenseite des Trägerkörpers **104** angeordnet sind und die erste und zweite Öffnung **128** und **130** bedecken, eine Probe, die das Probenverarbeitungs-fach **118** durchläuft, durch schnittstellenmäßiges Verbinden von spektrophotometrischen Erfassungseinrichtungen mit der Probe durch die transparenten Lagen unter Verwendung von im Stand der Technik bekannten Techniken analysiert werden. Die optische Erfassungsweglänge kann im wesentlichen durch die kombinierte Dicke der ersten und zweiten Komponentenhälfte **106** und **108** festgelegt werden. Auf diese Weise wird ohne weiteres eine optische Erfassungsweglänge von bis zu 250 µm vorgesehen, indem die miniaturisierte Säulenvorrichtung in einem 125-µm-Polymerfilm ablatiert wird.

Folglich sind mehrere bevorzugte Ausführungsbeispiele einer miniaturisierten Säulenvorrichtung beschrieben worden, die gemäß der Erfindung gebildet ist, indem Mikrostrukturen auf Komponententeilen laserablatiert und die Komponenten ausgerichtet werden, um Säulen mit verbesserten Symmetrien zu bilden. Wie es detailliert im vorhergehenden beschrieben wurde, ermöglicht eine Bildung dieser Mikrokanäle in der offenen Konfiguration, daß eine große Vielzahl von Oberflächenbehandlungen und Modifikationen auf die inneren Oberflächen der Kanäle angewendet werden können, bevor das Probenverarbeitungs-fach gebildet wird. Auf diese Weise kann eine große Vielzahl von Flüssigphasenanalysetechniken, einschließlich chromatographischer, elektrophoretischer und elektrochromatographischer Trennungen, in den derart gebildeten, zusammengesetzten Probenverarbeitungs-fächern ausgeführt werden.

Bei der Ausführung der Erfindung wird ferner in Betracht gezogen, optionale Einrichtungen für die genaue Ausrichtung von Komponententrägerkörperhälften vorzusehen, um dadurch eine genaue Definition eines zusammengesetzten Probenverarbeitungs-fachs, das gemäß der Erfindung gebildet ist, sicherzustellen. Insbesondere sind bei einem weiteren bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung Mikroausrichtungseinrichtungen vorgesehen, um eine verbesserte Ausrichtung von laserablatierten Komponententeilen, wie z. B. Mikrokanälen, Erfassungsöffnungen und dergleichen, zu ermöglichen.

Im folgenden wird nun auf die Fig. 13 und 14 Bezug genommen. Eine miniaturisierte Säulenvorrichtung, die gemäß der vorliegenden Erfindung aufgebaut ist, ist allgemein mit **150** bezeichnet und in einem flexiblen Substrat **152** gebildet. Die Säulenvorrichtung weist eine erste und zweite Trägerkörperhälfte auf, die mit **154** bzw. **156** bezeichnet sind, von denen jede eine im wesentlichen planare innere Oberfläche aufweist, die mit **158** bzw. **160** bezeichnet sind. Die inneren Oberflächen weisen laserablatierte Mikrostrukturen auf, die allgemein mit **162** bezeichnet sind, wobei die Mikrostrukturen angeordnet sind, um auf dieselbe Art und Weise, wie es detaillierter im vorhergehenden beschrieben wurde, eine spiegelbildliche Anordnung vorzusehen.

Die genaue Ausrichtung der Komponententeile kann ermöglicht werden, indem eine miniaturisierte Säulenvorrichtung in einem flexiblen Substrat **152** mit zumindest einer Faltungseinrichtung, die allgemein mit **180** bezeichnet ist, derart gebildet wird, daß eine erste Körperhälfte **154** gefaltet werden kann, um über einer zweiten Körperhälfte **156** zu liegen. Die Faltungseinrichtung **180** kann eine Reihe von voneinander beabstandeten Perforationen, die in dem Substrat **152** ablatiert sind, eine Reihe von voneinander beabstandeten schlitzartigen Vertiefungen und Öffnungen, die ablatiert sind, um sich lediglich teilweise durch das Substrat zu erstrecken, oder dergleichen aufweisen. Die Perforationen oder Vertiefungen können kreisförmig, diamantförmig, hexagonal sein oder andere Formen aufweisen, die eine Scharnierbildung entlang einer vorbestimmten geraden Linie unterstützen.

Bei der Ausführung der Erfindung ermöglicht folglich die Faltungseinrichtung **180**, daß die erste und zweite Trägerkörperhälfte **154** und **156** schamiermäßig aufeinander gefaltet werden, und zusammengesetzte Merkmale genau ausgerichtet sind, die durch die Mikrostrukturen definiert sind, die auf der ersten und zweiten planaren inneren Oberfläche **158** und **160** ablatiert sind.

Es wird ferner in Betracht gezogen, zusätzliche Mikroausrichtungseinrichtungen vorzusehen, die entweder durch eine Laserablation oder durch andere bekannte Verfahren zum Fertigen von Formstücken, die im Stand der Technik bekannt sind, gebildet werden. Insbesondere kann eine Mehrzahl von laserablatierten Öffnungen (nicht gezeigt) in der ersten und zweiten Trägerkörperhälfte **154** und **156** vorgesehen werden, wobei die Öffnungen derart angeordnet sind, daß eine koaxiale Ausrichtung derselben die genaue Ausrichtung der Trägerkörperhälften ermöglicht, um zusammengesetzte Merkmale, wie z. B. eine ablatierte längliche Bohrung, zu definieren. Eine Ausrichtung kann unter Verwendung einer externen Vorrichtung mit Einrichtungen (wie z. B. Stiften) bewirkt werden, die vorgesehen sind, um mit den koaxialen Öffnungen zusammenzuwirken, um die Körperhälften in einer korrekten Ausrichtung aneinander zu halten.

Bezugnehmend auf **Fig. 13** und **14** können bei noch einem weiteren speziellen Ausführungsbeispiel der Erfindung Mikroausrichtungseinrichtungen in der ersten und zweiten Trägerkörperhälfte **154** und **156** unter Verwendung von Herstellungstechniken, die im Stand der Technik bekannt sind, z. B. Spritzgießen oder dergleichen, gebildet werden. Auf diese Art und Weise können eine Mehrzahl von Fortsätzen, die mit **164**, **166** und **168** bezeichnet sind, in der ersten Trägerkörperhälfte **154** gebildet werden. Eine Mehrzahl von Vertiefungen, die mit **170**, **172** und **174** bezeichnet sind, können in der zweiten Trägerkörperhälfte **156** gebildet werden.

Wie es ohne weiteres offensichtlich wird, sind die Mikroausrichtungseinrichtungen folglich konfiguriert, um entsprechende Strukturen miteinander zu bilden, wobei der Fortsatz **164** mit der Vertiefung **170** zusammenpaßt, der Fortsatz **166** mit der Vertiefung **172** zusammenpaßt, und der Fortsatz **168** mit der Vertiefung **174** zusammenpaßt, wenn die Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden angrenzenden Anordnung ausgerichtet sind. Auf diese Weise wird eine feste und genaue Ausrichtung der Trägerkörperhälften **154** und **156** ermöglicht, wodurch zusammengesetzte Merkmale, die durch die laserablatierten Mikrostrukturen **162** definiert sind, genau definiert werden.

Wie ein Fachmann auf diesem Gebiet nach dem Lesen dieser Beschreibung ohne weiteres erkennen wird, kann eine große Vielzahl von entsprechenden Mikroausrichtungsmerkmalen bei diesen miniaturisierten Säulenvorrichtungen gebildet werden, ohne von dem Gegenstand dieser Erfindung abzuweichen. Solche zusätzlichen Merkmale umfassen Kombinationen von Löchern und/oder entsprechenden Strukturen, wie z. B. Rillen und Rippen, in den Komponententeilen, wobei die Merkmale zusammenwirken, um eine genaue Ausrichtung der Komponentenkörperteile zu ermöglichen.

Im folgenden wird nun auf die **Fig. 15** und **16** Bezug genommen. Die Vorrichtung **190** umfaßt ferner eine Injektions-einrichtung, die allgemein mit **192** angegeben ist, die die Verteilung der extern untergebrachten flüssigen Proben, Puffer, Reagenzien und Flußaufbaufuids in das Trennungsfach und/oder das Flußaufbaufach ermöglicht. Folglich kann bei einer Konfiguration die Probeneinbringungseinrichtung einen Verteiler **194** aufweisen, der die Abdeckungsplatte **196** der miniaturisierten Säulenvorrichtung **198** eng in Eingriff nimmt, und die schnittstellenmäßige Verbindung der zugeordneten Leitungen und Fluidbehältereinrichtungen mit dem Einlaßtor **200** und/oder dem Flußaufbaueinlaß **202** ermöglicht.

Der Verteiler **194** kann unter Verwendung von Druckabdichtungstechniken, die im Stand der Technik bekannt sind, mit der Abdeckungsplatte **196** gekoppelt sein, um eine flüssigkeitsdichte Verbindung zu bilden. Der Verteiler und die Abdeckungsplatte können unter Verwendung von Haltevorrichtungen, Spannfedern oder beliebigen geeigneten Klammer-einrichtungen, die in der Technik bekannt sind, mechanisch aneinander gedrängt werden. Der Verteiler **194** umfaßt im allgemeinen eine Mehrzahl von Toren, die konfiguriert sind, um der Struktur von Öffnungen und Einläßen zu entsprechen, die in der Abdeckungsplatte **196** vorhanden sind. Insbesondere kann bezugnehmend auf **Fig. 16** eine erste Leitung **204** verwendet werden, um eine zugeordnete Behältereinrichtung (nicht gezeigt), die eine zu trennende Probe oder einen geeigneten Puffer enthält, mit dem Trennungskanal **206** schnittstellenmäßig zu verbinden. Die Leitung **204** ist in einem Tor **208** in dem Verteiler **194** eingefügt und angeordnet, um sich über das Einlaßtor **200** in einer Fluidverbindung mit dem flußaufwärts angeordneten Endpunkt **210** des Trennungskanals **206** zu befinden. Auf diese Weise können Fluids von den zugeordneten Behältereinrichtungen ohne weiteres unter Verwendung bekannter Injektionsverfahren zu dem Trennungsfach zugeführt werden.

Die Flüssigphasentrennungsvorrichtung **190** kann eine Säule **198** mit einem optionalen Bypass-Mikrokanal **212** aufweisen, der in dem Substrat **214** laserablatiert ist, wodurch ein volumetrisches Probenfach in Kombination mit der Abdeckungsplatte **196** gebildet ist. Der Bypass-Mikrokanal weist einen ersten und einen zweiten Endpunkt **216** und **218** auf, die jeweils mit der ersten und zweiten laserablatierten Öffnung **220** und **222** zusammenwirken, die in der Abdeckungsplatte **196** angeordnet sind, um diesen Endpunkten zu entsprechen, wenn die Abdeckungsplatte über dem Substrat **214** ausgerichtet ist.

Eine zweite und dritte Leitungseinrichtung **224** und **226** sind jeweils in Tore **228** und **230** in dem Verteiler **194** eingefügt, wodurch die Leitungseinrichtungen über die erste und zweite laserablatierte Öffnung **220** und **222** mit dem Bypass-Mikrokanal **212** an dem ersten und zweiten Endpunkt **216** und **218** kommunizieren. Ein Probenpfropfen mit den Abmessungen des volumetrischen Probenfachs ist somit vorgesehen, indem die Probe unter Verwendung der Leitungen **224** und **226** von einer zugeordneten Behältereinrichtung durch das Fach geführt wird, um einen Probenflußweg zu und von der Behältereinrichtung vorzusehen. Durch manuelles Entfernen der Leitungen **204**, **224** und **226** von dem Verteiler **194** und durch ein miteinander Koppeln der Verteilertore **228** und **208** mittels einer einzigen Leitung wird ein neuer Flußweg vorgesehen, der von dem volumetrischen Probenfach zu dem stromaufwärts angeordneten Endpunkt **210** des Trennungsfachs führt. Durch Koppeln des Verteilertors **230** mit einer weiteren Leitungseinrichtung, die sich in einer Fluidverbindung mit einer zweiten zugeordneten Behältereinrichtung befindet, in der ein geeignetes flüssiges Medium untergebracht ist, kann der Probenpfropfen aus dem volumetrischen Probenfach gespült und in das Trennungsfach zugeführt werden, indem ein Medium von der zweiten Behältereinrichtung unter Verwendung bekannter Fluidinjektionsverfahren zu dem Verteiler befördert wird.

Sobald die Probe zu dem Trennungsfach zugeführt worden ist, können verschiedene Einrichtungen zum Anlegen einer Antriebskraft entlang der Länge des Trennungsfachs mit der Säulenvorrichtung **304** unter Verwendung des Verteilers **306**

schnittstellenmäßig verbunden werden. Insbesondere kann eine Druckdifferenz oder ein elektrisches Potential entlang der Länge des Trennungsfachs eingerichtet werden, indem eine externe Antriebseinrichtung über ein Verteilertor mit dem flüßaufwärts gelegenen Endpunkt des Trennungskanals gekoppelt wird.

Die Flüssigphasentrennungsvorrichtung **190** kann ferner eine Erfassungseinrichtung aufweisen, die in der Abdeckungsplatte **196** und/oder dem Substratabschnitt **214** angeordnet ist. Die Erfassungseinrichtung kann eine oder mehrere Öffnungen oder Merkmale aufweisen, die in der Abdeckungsplatte oder dem Substratabschnitt, z. B. der NMR-Erfassungskammer, laserablatiert sind, und kann mit dem Trennungsfach an einer Position kommunizieren, die sich benachbart oder in unmittelbarer Nähe zu dem flüßaufwärts gelegenen Endpunkt **232** des Trennungskanals **206** befindet, um die Erfassung der getrennten Analyte zu ermöglichen. Bezugnehmend auf die Fig. 15 und 16 umfaßt eine spezielle Vorrichtung eine Öffnung **234**, die in dem Substratabschnitt **214** ablatiert ist und mit dem Trennungskanal **206** in der Nähe des flüßaufwärts gelegenen Endpunkts **232** desselben kommuniziert. Eine zweite Öffnung **236** ist in der Abdeckungsplatte **196** ablatiert und angeordnet, um sich in einer koaxialen Ausrichtung mit der Öffnung **234** zu befinden, wenn die Abdeckungsplatte über dem Substrat ausgerichtet ist, wie es im vorhergehenden beschrieben worden ist. Die koaxialen Öffnungen ermöglichen, daß Elektroden mit der miniaturisierten Säulenvorrichtung **198** über diese entsprechenden Öffnungen verbunden werden, um getrennte interessierende Analyte, die das Trennungsfach durchlaufen, mittels elektrochemischer Erfassungstechniken zu erfassen. Bei einer speziellen Vorrichtung bilden die koaxial ausgerichteten Öffnungen einen optischen Erfassungsweg, der die optische Erfassung der getrennten Analyte, die das Trennungsfach durchlaufen, ermöglicht. Wie Fachleute auf diesem Gebiet erkennen werden, kann eine NMR-Erfassungsvorrichtung und/oder eine große Vielzahl von zugeordneten optischen Erfassungsvorrichtungen mit dem Trennungsfach über die koaxialen Öffnungen schnittstellenmäßig verbunden werden, wobei die Ausführung von spektrophotometrischen Techniken, wie z. B. UV/Vis-, Fluoreszenz-, Brechungsindex- (RI-), Raman-Techniken und dergleichen, ermöglicht wird, um getrennte Analyte in der flüssigen Probe zu erfassen.

Eine Flüssigphasentrennungsvorrichtung kann ferner entworfen sein, um eine Verteilereinrichtung aufzuweisen, die relativ zu einer miniaturisierten planaren Säulenvorrichtung zwischen einer Mehrzahl von Positionen bewegbar ist. Bezugnehmend nun auf die Fig. 17, 18 und 19A-C ist eine Vorrichtung **302** dargestellt, die eine miniaturisierte Säulenvorrichtung **304**, wie sie hierin beschrieben wurde, und eine bewegbare Verteilereinrichtung **306** aufweist, die mit der Säulenvorrichtung **304** abnehmbar gekoppelt und in der Nähe des flüßaufwärts liegenden Endpunkts **308** eines Trennungskanals **310** angeordnet ist, der in einer planaren Oberfläche **315** des Säulensubstrats **314** laserablatiert worden ist. Eine Abdeckungsplatte **316** ist über der planaren Oberfläche **312** des Säulensubstrats angeordnet, und bildet in Kombination mit dem Trennungskanal **310** ein Trennungsfach. Ein Einlaßtor **318**, das aus einer Öffnung, die in der Abdeckungsplatte **316** laserablatiert ist, gebildet ist, kommuniziert mit dem flüßaufwärts liegenden Anschluß **308** des Trennungskanals, wenn die Abdeckungsplatte über dem Säulensubstrat positioniert ist.

Die Säulenvorrichtung **304** umfaßt ferner einen Flußbildungskanal **320**, der in die planare Oberfläche **312** laserablatiert ist. Ein Flußbildungsfach ist durch die Kombination der Abdeckungsplatte **316** und des Flußbildungsmikrokanals **320** gebildet. Der Flußbildungskanal weist einen flüßaufwärts liegenden Endpunkt **322** auf, der sich in einer Fluidverbindung mit einem Einlaßbildungstor **324** befindet, wobei eine Öffnung in der Abdeckungsplatte **316** laserablatiert und angeordnet ist, um mit dem Endpunkt zu kommunizieren, wenn die Abdeckungsplatte über dem Säulensubstrat positioniert ist.

Der Verteiler **306** umfaßt eine Mehrzahl von Toren, die konfiguriert sind, um verschiedenen Öffnungen und Einläßen zu entsprechen, die in der Abdeckungsplatte **316** vorhanden sind, wenn der Verteiler zwischen Positionen relativ zu der Säulenvorrichtung **304** bewegt wird. Bei einer speziellen Vorrichtung weist der bewegbare Verteiler **306** einen Rotor auf, der mit einem Stator (nicht gezeigt), der auf der äußeren Oberfläche der miniaturisierten Säulenvorrichtung **304** vorhanden ist, muffengekoppelt ist, wodurch der Rotor in der Lage ist, sich zwischen ausgewählten Positionen relativ zu der Säulenvorrichtung um den Stator zu bewegen. Wenn die Säulenvorrichtung in einem Polyimid-Substrat gebildet ist, kann sich ein Keramikrotor, der unter Verwendung einer Spannkraft gegen die Vorrichtung gedrückt wird (um eine flüssigkeitsdichte Abdichtung zu bilden), auf der Vorrichtung aufgrund der Reibungscharakteristika der zwei Materialien zwischen ausgewählten Öffnungspositionen drehen. Weitere geeignete Rotoren können in starren Materialien, wie z. B. Glas und anderen nicht-leitfähigen Substraten, gebildet werden.

Im folgenden wird besonders auf Fig. 18 Bezug genommen. Der Verteiler **306** umfaßt ein erstes Tor **326**, ein zweites Tor **328**, ein drittes Tor **330** und ein viertes Tor **332**, wobei jedes Tor konfiguriert ist, um eine zugeordnete Leitungseinrichtung **334**, **336**, **338** bzw. **340** aufzunehmen. Die Leitungseinrichtungen befinden sich in einer Fluidkommunikation mit zugeordneten Fluidbehältereinrichtungen (nicht gezeigt), so daß eine Fluidprobe, ein Reagenz oder ein Puffer mit den verschiedenen Toren in dem Verteiler **306** für eine Zuführung in die Säulenvorrichtung **304** in Kommunikation gebracht werden kann. Im folgenden wird nun auf die Fig. 18 und 19A Bezug genommen. Wenn sich der Verteiler **306** in einer ersten Position befindet, befindet sich das erste Verteilertor **326** in einer Fluidkommunikation mit dem flüßaufwärts gelegenen Endpunkt **308** des Trennungskanals **310**. In dieser Position kann ein geeignetes flüssiges Medium, wie z. B. ein Ausgleichspuffer oder eine Spüllösung, in das Trennungsfach (an dem flüßaufwärts liegenden Endpunkt **308**) über die Leitungseinrichtung **334** von einer zugeordneten Behältereinrichtung zugeführt werden. Wenn sich der Verteiler in der ersten Position befindet, befindet sich ferner das dritte Verteilertor **330** in einer Fluidkommunikation mit dem flüßaufwärts liegenden Endpunkt des Flußbildungskanals **320**. Folglich kann ein geeignetes flüssiges Medium in das Flußbildungsfach (an dem flüßaufwärts liegenden Endpunkt **322**) aus derselben oder einer unterschiedlichen zugeordneten Behältereinrichtung über die Leitungseinrichtung **338** zugeführt werden.

Im folgenden wird nun auf die Fig. 18 und 19B Bezug genommen. Wenn der Verteiler **306** entgegen dem Uhrzeigersinn um den Stator in eine zweite Position relativ zu der Säulenvorrichtung **304** gedreht worden ist, ist das vierte Verteilertor **332** in eine Fluidkommunikation mit dem flüßaufwärts liegenden Endpunkt **308** des Trennungskanals **310** gebracht. Folglich kann ein Volumen oder eine Aliquote einer flüssigen Probe über die Leitungseinrichtung **340** von einer zugeordneten Probenbehältereinrichtung in das Trennungsfach (an dem flüßaufwärts gelegenen Endpunkt **308**) zugeführt werden. Wenn der Verteiler in der zweiten Position angeordnet ist, sind das erste und das dritte Verteilertor **326** und

330 aus einer Fluidkommunikation mit dem Trennungsfach und dem Flußbildungsfach bewegt, so daß das flüssige Medium nicht länger über die Leitungseinrichtung **334** und **338** in diese Fächer zugeführt wird. Ferner ist in der zweiten Position das zweite Verteilertor **328** ausgerichtet, um sich in einer Fluidkommunikation mit dem flußaufwärts liegenden Endpunkt **322** des Flußbildungskanals **320** zu befinden, wobei ein flüssiges Reagenz oder eine erwärmtes Fluid in das Flußbildungsfach (an dem flußaufwärts liegenden Endpunkt **322**) über die Leitungseinrichtung von einer zugeordneten Probenbehältereinrichtung **336** zugeführt werden kann.

Folglich kann eine Flüssigphasentrennung ohne weiteres unter Verwendung der Vorrichtung **302** ausgeführt werden, wobei der Verteiler **306** ein Umschalten zwischen einem Bereitschaftsmodus (Stand-by-Modus), wenn der Verteiler sich in der ersten Position befindet, und einem Trennungsmodus ermöglicht, wenn sich der Verteiler in der zweiten Position befindet. Alternativ kann der oben beschriebene Zwei-Positions-Verteiler verwendet werden, um zwischen einer Probenlaufposition, die einer Anordnung entspricht, bei der sich der Verteiler in der ersten Position befindet, und einer Probenladeposition zu wechseln, die der Anordnung entspricht, bei der sich der Verteiler in der zweiten Position befindet. Der Verteiler **306** wird in die zweite Position (z. B. die in **Fig. 19B** dargestellte Position) umgeschaltet, um ein bestimmtes Volumen einer Probe in das Trennungsfach zuzuführen. Sobald die Probe zugeführt worden ist, wird der Verteiler im Uhrzeigersinn um den Stator gedreht, um in die erste Position bezüglich der Säulenvorrichtung (z. B. die Position, die in **Fig. 15C** dargestellt ist) zurückzukehren, um eine Flüssigphasentrennung der Probe durchzuführen.

Wie Fachleuten auf diesem Gebiet erkennen werden, können ferner bewegbare oder Mehrpositionsverteiler, wie z. B. der Verteiler **306**, mit einer beliebigen der hierin beschriebenen miniaturisierten Säulenvorrichtungen gekoppelt werden, um eine Flüssigphasentrennungsvorrichtung vorzusehen. Solche Verteiler können folglich mit Säulenvorrichtungen gekoppelt werden, die an der Vorrichtung angeordnete Reservoirs, Fluidbildungsfächer, volumetrische Probenfächer und Kombinationen derselben aufweisen. Auf diese Art und Weise wird eine selektive und/oder vorübergehende Zuführung von Fluids von zugeordneten Behältereinrichtungen in die verschiedenen Fächer einer miniaturisierten Säule unter Verwendung der oben beschriebenen bewegbaren Verteiler bewirkt.

Der bewegbare Verteiler kann in einer großen Vielzahl von Formen konfiguriert sein, wie z. B., jedoch nicht ausschließlich, als ein längliches fingerförmiges Gehäuse oder Gleitstück, das entweder eine lineare Bewegung oder eine Drehbewegung zwischen einer Vielzahl von Stellungen durchführen kann, ein kreisförmiges oder ovales Gehäuse, das eine Drehbewegung zwischen den Stellungen durchführen kann, oder ein halbkreisförmiges Gehäuse, das zwischen einer Vielzahl von Stellungen gedreht werden kann. Der Verteiler kann ferner eine beliebige Anzahl von Toren umfassen, die mit einer externen Leitungseinrichtung kommunizieren können, wobei zwei oder mehr der Tore ferner in der Lage sein können, miteinander über laterale Verbindungstoreinrichtungen zu kommunizieren. Die Konfiguration des Verteilers und die Ausgestaltung der Tore wird im allgemeinen durch die gewählte Konfiguration des Trennungsfachs, der zugeordneten und sich in der Vorrichtung befindenden Fächer, der Fluidleitungseinrichtung und der Einlaß- und Öffnungen vorgegeben, die mit diesen Elementen kommunizieren.

Eine Flüssigphasentrennungsvorrichtung mit einem bewegbaren Verteiler kann vorgesehen werden, wobei der Verteiler mit einem sich an der Vorrichtung befindenden volumetrischen Probenfach (z. B. einem abgedeckten Bypass-Kanal in einer Fluidkommunikation mit einer Einlaß- und Auslaßeinrichtung, wie oben beschrieben) zusammenwirkt, um die Zuführung eines Probenpfropfens mit bekanntem Volumen von dem Probenfach zu dem flußaufwärts liegenden Endpunkt eines Trennungsfachs zu ermöglichen. Der Verteiler ist abnehmbar an eine miniaturisierte Säulenvorrichtung gekoppelt und in einer ersten Position angeordnet, so daß externe Leitungen, die in zwei Toren des Verteilers angeordnet sind, eine dynamische Fluidkommunikation zwischen dem Probenfach (über die Einlaß- und Auslaßeinrichtung) und einer zugeordneten Probenbehältereinrichtung ermöglichen. Ein Probenpfropfen mit einem Volumen, das den Abmessungen des volumetrischen Probenfachs entspricht, wird durch den dynamischen Fluß einer Probe durch das Fach gebildet. Durch Bewegen des Verteilers in eine zweite Position werden unterschiedliche Tore in dem Verteiler in eine Fluidkommunikation mit dem Einlaß und dem Auslaß des volumetrischen Probenfachs gebracht, wodurch diese Tore den Fluß eines extern untergebrachten flüssigen Mediums durch das Probenfach und in das Trennungsfach über zugeordnete Leitungen und/oder laterale Tore in dem Verteiler ermöglichen. Auf diese Weise kann der Probenpfropfen, der in dem volumetrischen Probenfach angeordnet ist, ohne weiteres unter Verwendung bekannter Flüssigkeitsinjektionstechniken zu dem Trennungsfach zugeführt werden.

Ferner kann eine Vorrichtung vorgesehen werden, die einen bewegbaren Verteiler aufweist, der ein internes volumetrisches Probenfach aufweist. Bezugnehmend nun auf die **Fig. 20** und **21** ist eine Flüssigphasentrennungsvorrichtung allgemein mit **352** bezeichnet. Die Vorrichtung umfaßt eine miniaturisierte Säulenvorrichtung **354** mit einem Substratabschnitt **356** und einer Abdeckungsplatte **358**. Ein Trennungskanal **360** ist in einer planaren Oberfläche des Substratabschnitts **356** laserablatiert. Der Trennungskanal weist einen flußaufwärts liegenden Endpunkt **362** auf, der in unmittelbarer Nähe zu drei diskreten laserablatierten Mikrokanälen **364**, **366** und **368** angeordnet ist, die auch in dem Substratabschnitt **356** gebildet sind. Der Mikrokanal **364** weist einen ersten und zweiten Endpunkt auf, die jeweils mit **370** bzw. **372** bezeichnet sind. Der Mikrokanal **366** weist ebenfalls einen ersten und zweiten Endpunkt **374** und **376** auf, und der Mikrokanal **368** weist einen ersten und zweiten Endpunkt **378** und **380** auf.

Ein Trennungsfach ist durch Anordnen der Abdeckungsplatten **358** über der planaren Oberfläche des Substratabschnitts **356** gebildet. Die Abdeckungsplatte umfaßt eine Mehrzahl von Öffnungen, die angeordnet sind, um eine Fluidkommunikation mit dem Trennungsfach und den Mikrokanälen **364**, **366** und **368** vorzusehen, wenn sich die Abdeckungsplatte an ihrem Platz über dem Substrat befindet. Insbesondere befinden sich die laserablatierten Öffnungen **382** und **390** jeweils in einer Fluidkommunikation mit dem ersten und zweiten Endpunkt **370** und **372** des Mikrokanals **364**, um einen ersten Flußweg vorzusehen. Laserablatierte Öffnungen **384** und **392** befinden sich jeweils in einer Fluidkommunikation mit dem ersten und zweiten Endpunkt **378** und **380** des Mikrokanals **368**, um einen zweiten Flußweg vorzusehen. Ein dritter Flußweg ist durch Öffnungen **388** und **394** vorgesehen, die sich jeweils in einer Fluidkommunikation mit dem ersten und zweiten Endpunkt **374** und **376** des Mikrokanals **366** befinden. Eine Öffnung **386** befindet sich in einer Fluidkommunikation mit dem flußaufwärts gelegenen Endpunkt **362** des Trennungskanals **360**.

Im folgenden wird nun auf die **Fig. 22** und **23** Bezug genommen. Eine bewegbare Verteilereinrichtung **396** ist mit der

Abdeckungsplatte 358 gekoppelt, um unter Verwendung bekannter Abdichtungstechniken eine flüssigkeitsdichte Verbindung zu bilden. Obwohl die Verteilereinrichtung 396 in einer länglichen Konfiguration dargestellt ist, ist es offensichtlich, daß der Verteiler in einer großen Vielzahl von geeigneten Konfigurationen, wie oben angemerkt, vorgesehen sein kann. Die Verteilereinrichtung 396 umfaßt ein erstes, zweites und drittes Tor, die mit 398, 400 bzw. 402 bezeichnet sind, wobei jedes Tor mit einer externen Leitungseinrichtung, die mit 404, 406 bzw. 408 bezeichnet ist, zusammenwirken kann. Die Verteilereinrichtung 396 umfaßt ferner ein internes volumetrisches Probenfach 410, das ein allgemein U-förmiges Fach mit einem ersten und zweiten Endpunkt aufweist, die mit 412 bzw. 414 bezeichnet sind. 5

In einer ersten Position relativ zu der Säulenvorrichtung 354 ist der Verteiler 396 derart angeordnet, daß sich das Verteilertor 398 in einer Fluidkommunikation mit der Öffnung 390 befindet, daß sich der erste Endpunkt 412 des internen Probenfachs in einer Fluidkommunikation mit der Öffnung 382 befindet, daß sich der zweite Endpunkt 414 des internen Probenfachs in einer Fluidkommunikation mit der Öffnung 384 befindet, und daß sich das Verteilertor 400 in einer Fluidkommunikation mit der Öffnung 392 befindet. In dieser ersten Stellung ermöglicht der Verteiler 396, daß ein durchgehender Flußweg eingerichtet wird, wenn die Leitungseinrichtung 404 und eine zugeordnete Behältereinrichtung, in der eine Probe untergebracht ist, kommunizieren. Insbesondere wird die Probe über die Leitungseinrichtung zu dem Mikrokanal 364 zugeführt und zu dem volumetrischen Probenfach 410 geführt, durch den Mikrokanal 368 weitergeleitet und über die Leitungseinrichtung 406 aus der Vorrichtung herausgeführt. Folglich wird ein Probenpfropfen in dem volumetrischen Probenfach durch den dynamischen Durchgang der Probe durch dasselbe gebildet. 10 15

Sobald ein Probenpfropfen in dem Probenfach 410 gebildet wird, kann der Verteiler in eine zweite Stellung relativ zu der Säulenvorrichtung 354 bewegt werden, indem der Verteiler entgegen dem Uhrzeigersinn um ein Drehgelenk (nicht gezeigt) gedreht wird, um das Verteilertor 402 in eine Fluidkommunikation mit der Öffnung 394 zu bringen. Ferner wird der zweite Endpunkt 414 des internen Probenfachs in eine Fluidkommunikation mit der Öffnung 388 gebracht, und der erste Endpunkt 412 des internen Probenfachs wird in eine Fluidkommunikation mit der Öffnung 386 gebracht. In dieser Position kann der Probenpfropfen ohne weiteres aus dem volumetrischen Probenfach und in das Trennungsfach gespült werden, indem ein flüssiges Medium von einer externen Behältereinrichtung über die Leitungseinrichtung 408 durch den Verteiler geführt wird, wodurch das Medium die Öffnung 394 durchläuft, um durch den Mikrokanal 366 zu fließen, um weiter durch das Probenfach 410 zu laufen und um die Öffnung 396 zu dem flüßaufwärts liegenden Endpunkt 362 des Trennungskanals 360 zu durchlaufen. 20 25

Eine externe Hardware kann verwendet werden, um eine mechanische Ventilanordnung für eine umleitbare Kommunikation von verschiedenen zugeordneten Behältereinrichtungen, die beispielsweise eine Elektrolytlösung, eine Spüllösung oder die flüssige Probe enthalten, über die Verteilereinrichtung mit der Säulenvorrichtung vorsehen. Folglich kann eine Vielzahl von Injektionsverfahren verwendet werden, einschließlich einer Druckinjektion, einer hydrodynamischen Injektion oder einer elektrokinetischen Injektion. Die Leitungseinrichtung und beliebige zugeordnete Ventilanordnungen und Injektionseinrichtungen können durch die Verteilereinrichtung mit der Trennungsvorrichtung kommunizieren oder dieselben können direkt mit der Trennungsvorrichtung kommunizieren, indem eine Muffenkopplung zu den Öffnungen vorgesehen wird; es kann jedoch jedes andere geeignete in der Technik bekannte Verbindungsverfahren ohne weiteres an die Erfindung angepaßt werden. Ferner sollte beachtet werden, daß zahlreiche weitere Probeneinbringungs- und Fluidschnittstellenverbindungsentwürfe ausgeführt werden können und noch unter den Gegenstand dieser Erfindung fallen. 30 35

Die vorliegende Erfindung kombiniert eine Technologie für miniaturisierte Vorrichtungen, die im vorhergehenden beschrieben wurde, mit einer NMR-Erfassung in einer einzigen hergestellten Vorrichtung, wobei unter Verwendung der hierin beschriebenen Techniken eine große Vielzahl von Mikrostrukturen gebildet werden können, wie Fachleuten auf dem Gebiet von Flüssigphasenanalysevorrichtungen erkennen werden. Die miniaturisierte Vorrichtung umfaßt eine NMR-HF-Mikrospule in Serie mit dem Trennungsfach an dem Punkt der Erfassung. Die Mikrospule kann bei der Herstellung direkt in die Trennungsvorrichtung aufgenommen werden, wie es in Fig. 24A dargestellt und bei dem folgenden Beispiel offenbart ist. Wie es in Fig. 24B dargestellt ist, kann alternativ ein Mikrospulen-enhaltendes Modul getrennt von der Trennungsvorrichtung hergestellt und vor einer Verwendung in die Vorrichtung eingefügt werden, um eine flüssigkeitsdichte Abdichtung ohne ungenutztes Volumen zu ergeben. 40 45

Die NMR-Spule ist einstückig mit dem Trägerkörper oder als eine Befestigung an dem Trägerkörper auf eine beliebige einer Vielzahl von Arten gebildet, die eine im Stand der Technik bekannte Spulengeometrie liefern. Bei der Vorrichtung kann eine beliebige Spulengeometrie verwendet werden, die ermöglicht, daß sich das Hochfrequenzfeld, das von der Spule erzeugt wird, senkrecht zu dem Hauptmagnetfeld befindet. 50

Gewöhnlicherweise verwendete Spulengeometrien umfassen, wobei dies nicht einschränkend sein soll, Solenoid-, Helmholtz-, Oberflächenspulen-, Vogelkäfigspulen-, Schlitzröhrenresonator-, elliptische, Rücken-an-Rücken- und entsprechende Geometrien. Vorzugsweise wird eine Spulengeometrie verwendet, die Signal-zu-Rausch-Verhältnisse von zumindest 3 : 1 und bis zu etwa 1.000 : 1, vorzugsweise bis zu etwa 300 : 1, mit einer guten Spitzenauflösung, z. B. etwa 0,1 ppm, und einer minimalen Störung des Hauptmagnetfelds liefert. 55

Bei einem bevorzugten Ausführungsbeispiel ist eine Solenoidspule direkt auf einem nicht-metallisierten Abschnitt des Trägerkörpers gebildet. Vertiefungen oder "Durchführungen" sind in dem Substrat gebildet und mit einem leitfähigen Material gefüllt. Zwei Hälften des Substrats, d. h. die obere und untere, gegenüberliegende Vorderseite, in die leitfähige Metallspalten geätzt sind, bilden die Verbindung zwischen der oberen und unteren Ebene, wenn das Substrat in der Hälfte gefaltet bzw. umgeklappt wird. Die Wanddicke ist durch die Dicke des Polymersubstrats festgelegt und würde minimiert werden, um einen maximalen Füllfaktor für eine Probe sicherzustellen. 60

Vorzugsweise ist die Spule eine Sendempfangs-Spule, bei der die oberste Sprosse und die unterste Sprosse der Spule auf der äußeren oberen Oberfläche bzw. der äußeren unteren Oberfläche des Trägerkörpers gebildet sind, die die längliche Bohrung des Trennungskanals umgeben. Aufgrund der Suszeptibilitätsbelange, die aufgrund der Kondensatoren entstehen, die bei der Abstimm- und Anpassungs-Schaltung verwendet werden, kann es erwünscht sein, die Abstimmungsschaltung aus der näheren Umgebung der Spule zu entfernen. 65

Ein Fachmann auf diesem Gebiet wird erkennen, daß eine beliebige Spulengeometrie verwendet werden kann, vorausgesetzt die Probe und die Spule können senkrecht zu dem Hauptmagnetfeld angeordnet werden. Wenn das Signal-zu-

Rausch-Verhalten von Belang ist, kann eine Serie von Spulen mit einer getrennten Sende- und Empfangs-Schaltungsanordnung entlang der Länge der Erfassungskammer wiederholt werden, vorausgesetzt, daß der interessierende Bereich, der durch die Spulen abgedeckt ist, nicht das homogene Volumen des Hauptmagnetfelds übersteigt. Außerdem können mehrere Nur-Empfangs-Spulen mit einer einzigen Sendespule für eine Signal-zu-Rausch-Optimierung in Situationen, bei denen eine einzige Spule mit mehreren Windungen die Widerstandsbeschränkungen übersteigen könnte, verwendet werden.

Bei einem weiteren Ausführungsbeispiel kann die Spule direkt an ein Modul eines Polymersubstrats hergestellt werden, das beispielsweise eine zylindrische Form aufweist und konfiguriert sein kann, um vor der Probenkammer und nach derselben in den Trennungskanal einzuschnappen. Eine Vielzahl von Spulenkonfigurationen kann direkt in eine metallisierte Oberfläche, die die Polymerröhre abdeckt, mittels lithographischer Techniken, die in der Technik bekannt sind, geätzt werden. Der Vorteil dieses Verfahrens würde darin bestehen, daß suszeptibilitätsreduzierende Vorrichtungen oder Fluids vor einer Aufnahme in die integrierte Vorrichtung implementiert und getestet werden könnten. Dies findet ferner auf die Untersuchung des Spulenverhaltens vor einer Aufnahme in die integrierte Vorrichtung Anwendung. Man könnte sich mit einem ungeeigneten Spulenverhalten befassen, bevor die Vorrichtung vollständig integriert ist.

Fig. 24A und 24B stellen eine miniaturisierte Vorrichtung dar, wie sie in Fig. 10 dargestellt ist, die ferner jeweils eine integrierte Mikrospule und eine miniaturisierte Säulenvorrichtung mit einem Mikrospulen-enthaltenden Modul aufweist. Die Vorrichtung, die allgemein mit 500A und 500B bezeichnet ist, weist einen Trägerkörper 502A und 502B mit einer ersten und einer zweiten Komponentenhälfte auf, die mit 504A, 504B bzw. 506A, 506B bezeichnet sind. Die erste und zweite Komponentenhälfte 504A, 504B und 506A, 506B weisen jeweils im wesentlichen planare innere Oberflächen (nicht dargestellt) auf, in die Mikrokanäle mikrofertigt sind, die, wenn die inneren Oberflächen der ersten und der zweiten planaren Hälfte in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung ausgerichtet sind, eine längliche Bohrung 508A, 508B bilden. Die längliche Bohrung kommuniziert mit einem Einlaßtor 510A, 510B und einem Auslaßtor 512A, 512B, die den Durchgang in Flußabwärtsrichtung eines Fluids aus einer externen Quelle durch die längliche Bohrung ermöglichen. Bei dem Ausführungsbeispiel, das in Fig. 24A dargestellt ist, ist ein NMR-Erfassungsfach 514A, um das sich die NMR-HF-Mikrospule 516A befindet, in Flußabwärtsrichtung von dem Einlaßtor 510A angeordnet und befindet sich in einer Fluidkommunikation mit der länglichen Bohrung.

Bei dem in Fig. 24B dargestellten Ausführungsbeispiel ist das NMR-Erfassungsfach 514B, um das sich die NMR-HF-Mikrospule 516B befindet, in einem Modul 518B untergebracht. Die längliche Bohrung 508B endet in einer flußaufwärts gelegenen und einer flußabwärts gelegenen Einrichtung 520B und 522B, um eine flüssigkeitsdichte Abdichtung ohne ungenutztes Volumen mit einer komplementären Einrichtung 524B und 526B in dem Modul 518B zu bilden.

Die Vorrichtung 500A, 500B, die in Fig. 24A und 24B dargestellt ist, enthält eine Probenvorbereitungskammer 530A, 530B und eine Probentrennungskammer 532A, 532B stromabwärts von dem Einlaßtor 510A, 510B. Zusätzlich stellt Fig. 24A schematisch eine Trennungsvorrichtung mit einer eingebauten Sende-Empfangs-Schaltungsanordnung dar, während Fig. 24B die Vorrichtung mit einer eingebauten Nur-Empfangs-Schaltungsanordnung darstellt.

Die in Fig. 24A dargestellte Schaltungsanordnung weist eine Einrichtung 534A zum Einbringen eines NMR-Signals durch eine Abstimm-/Anpaß-Schaltung 536A in die Mikrospule 516A auf. Nach dem Durchlaufen der Mikrospule 516A wird das Signal in eine Vorverstärkerschaltung 538A und in eine Einrichtung 538A zum Empfangen des Spulenausgangssignals eingespeist.

Die in Fig. 24B dargestellte Schaltungsanordnung weist eine Einrichtung 534B zum Einbringen eines NMR-Signals in die Mikrospule 516B auf. Die Vorrichtung 500B und das Modul 518B umfassen Einrichtungen 542B, 542B' und 544B, 544B' zum Einrichten einer elektrischen Verbindung zwischen denselben. Nach dem Durchlaufen der Mikrospule 516B wird das Signal in eine Vorverstärkerschaltung 538B und eine Einrichtung 538B zum Empfangen des Spulenausgangssignals eingespeist.

Für eine Signalerfassung von Nanolitervolumen würde die Spule einen Durchmesser von vorzugsweise etwa 50 µm bis etwa 100 µm und eine Länge von 1 mm aufweisen. Die Spule kann aus Silber oder Gold oder einem beliebigen Material bestehen, das die leitfähigen Eigenschaften der Spule optimiert. Die Spule kann gekühlt werden, um das Signal-zu-Rausch-Verhalten zu verbessern. Die Geometrie der Spule ist gewählt, um den Füllfaktor, d. h. die Anzahl der Resonanzkerne pro Einheitsvolumen, zu optimieren, während die Stabilität und Funktionalität der planaren Vorrichtung beibehalten wird. Vorzugsweise weist die Trennungskammer überall einen gleichmäßigen Durchmesser auf, wobei die Wanddicke etwa zwischen 5 µm und 10 µm liegt. Für eine CE wird ein Bohrungsdurchmesser von etwa 75 µm bevorzugt, um eine Konvektionsmischung aufgrund einer Joule'schen Erwärmung und eines Kopfdruckes zu vermeiden. Das Volumen der Probenkammer kann von weniger als etwa 10 Nanoliter bis 1.000 Nanoliter reichen.

Zusätzlich zu dem NMR-HF-Mikrospulendetektor können andere Erfassungseinrichtungen mit dem Probentrennungsfach schnittstellenmäßig verbunden werden, beispielsweise um als Probenerfassungseinrichtung und NMR-Triggerereinrichtung zu dienen. Zu diesem Zweck ist eine Öffnung für eine Kommunikation mit der länglichen Bohrung oder dem Probenverarbeitungsfach, die/das in dem Trägerkörper gebildet ist, an einem Punkt stromaufwärts von dem NMR-Spulenerfassungsfach gebildet. Eine zweite Öffnung kann, um mit der länglichen Bohrung oder dem Probenverarbeitungsfach zu kommunizieren, flußabwärts liegend von dem NMR-Mikrospulenerfassungsfach gebildet sein. Die Öffnungen dienen als Kanäle zum Platzieren von Lichtleitungseinrichtungen, Elektroden oder anderer Erfassungseinrichtungen, die sich in Kommunikation mit der länglichen Bohrung oder dem Probenverarbeitungsfach befinden, um eine Probe, die dieselbe/dasselbe durchläuft, zu erfassen. Beispielsweise kann eine erste und zweite Lichtleitungseinrichtung (nicht gezeigt) schnittstellenmäßig mit der ersten und zweiten Öffnung verbunden werden, um mit dem Probenverarbeitungsfach zu kommunizieren. Solche Lichtleitungen können optische Fasern aufweisen, die für eine Probenbeleuchtung und eine Trennungsfach durchlaufen, zu ermöglichen. Die Erfassung von getrennten Analyten vor deren Eintritt in die NMR-Erfassungskammer kann für eine NMR-Signalverbesserung verwendet werden. Beispielsweise kann die Flußrate eines Analyten eingestellt werden, um dessen Konzentration innerhalb der NMR-Erfassungskammer zu erhöhen.

Die Vorrichtung mit der HF-Mikrospule und den zugeordneten Fluideingängen und Ausgängen soll im Bereich der

räumlichen Mitte des Magnetfelds eines NMR-Spektrometers plaziert werden. Es sind verschiedene Verbindungsanordnungen denkbar.

Bei einer Anordnung, wie sie in **Fig. 25** gezeigt ist, ist die Trennungsvorrichtung, die allgemein bei **500C** dargestellt ist und eine integrierte HF-Mikrospule **516C** aufweist, mit einem Miniatur-NMR-Magneten (Tischplatten-NMR-Magneten), der bei **550** dargestellt ist, verbunden. Der Miniatur-NMR-Magnet umfaßt eine Abstimm-und-Anpassungs-Schaltungsanordnung **522**, eine Sende/Empfangselektronik **554** und einen zentralen Computer **556** zur Erfassungssteuerung, Datenspeicherung und Signalverarbeitung. Zugeordnete Elektronikanordnungen **558** für eine Frequenzsynthese, Verstärker, Signalgeneratoren, Dämpfungsglieder und Pulssequenzgeneratoren für eine Signalerfassung werden von dem Computer gesteuert. Folglich sind bei dieser Anordnung die Abstimm-und-Anpassungs-Schaltungsanordnung **522** als auch die Vorverstärker von der miniaturisierten Vorrichtung getrennt und Teil der Standardkonfiguration des NMR-Magneten. Alternativ kann die Vorrichtung **500C**, wie sie in **Fig. 24A** dargestellt ist, hergestellt werden, um eine Abstimm-und-Anpassungs-Schaltungsanordnung als auch Vorverstärker aufzuweisen, wobei die Abstimm-/Anpassungs/Vorverstärker-Schaltungsanordnung auf dem Miniatur-NMR-Magneten umgangen werden kann.

Bei einer zweiten Anordnung ist die miniaturisierte Trennungsvorrichtung **500A**, wie sie in **Fig. 24A** dargestellt ist, mit der HF-Mikrospule **516A** in ein Mikromagnet-NMR-System aufgenommen. Aufgrund neuerer technologischer Fortschritte bei Hochtemperatursupraleitern, bei Kühlanordnungen und bei Magneten mit gepulsten Feldern scheint die Machbarkeit von viel kleineren "Tischplatten"-Magneten möglich zu sein. Diese Mikromagneten können konfiguriert sein, um die Vorrichtung mit einer HF-Mikrospule, die eingebaute Vorverstärker und/oder eine Abstimm-und-Anpassungs-Schaltungsanordnung aufweist, auf eine Art und Weise aufzunehmen, die zu einem CD-Abspielgerät analog ist, die eine CD-Scheibe aufnimmt. Diese Mikromagnetkonfiguration könnte ebenso verwendet werden, um mehrere Vorrichtungen in Serie zu untersuchen, die beispielsweise auf einer Rolle zugeführt werden, woraufhin eine Probenvorbereitung in einem "Stapel"-Modus folgt, wodurch eine routinemäßige automatisierte Erfassung mehrerer Proben ermöglicht wird.

Wenn eine miniaturisierte Trennungsvorrichtung mit einer NMR-HF-Mikrospule integriert wird, ergeben sich folgende Vorteile: (1) eine kürzere Zeitdauer, bis ein Ergebnis vorliegt, mit einer Online-NMR-Analyse; (2) eine Vermeidung einer Probenverdünnung von einer entfernten Probeninjektion; (3) eine Probenhandhabungsfähigkeit, um eine NMR-bereite Probe an dem Punkt der Erfassung vorzusehen; (4) eine erhöhte Empfindlichkeit der NMR-Erfassung; und (5) eine preisgünstige Herstellung in großem Umfang von verbrauchbaren Vorrichtungen, die klein genug sind, um in ein beliebiges Hochfeld-NMR-System aufgenommen zu werden.

Die folgenden Beispiele sind dargestellt, um Fachleute auf diesem Gebiet mit einer vollständigen Offenbarung und Beschreibung zu versehen, wie das Verfahren der Erfindung zu verwenden ist, wobei jedoch diese Beispiele nicht den Bereich dessen, was die Erfinder als ihre Erfindung ansehen, einschränken sollen. Es wurden Anstrengungen unternommen, um eine große Genauigkeit hinsichtlich der Zahlenwerte, (z.B. Mengen- und Temperaturangaben usw.) sicherzustellen, wobei jedoch in Betracht gezogen werden sollte, daß einige wenige Fehler oder Abweichungen auftreten können. Ferner gelten folgende Angaben, es sei denn, es ist etwas anderes vorgegeben, Teile sind Teile pro Gewicht, die Temperatur ist in °C, und der Druck ist bei oder in der Nähe der Atmosphäre angegeben.

Die beschriebene Vorrichtung ist eine planaren Säulenflüssigkeitshandhabungsvorrichtung, die sowohl eine Festphasenprobenextraktion als auch eine Strukturbestimmung von getrennten Probenbestandteilen mittels einer Kernmagnetresonanz ("NMR") durchführen kann. Eine zusammengefaßte Probenverarbeitung und Erfassung minimiert das ungenutzte Volumen, das erforderliche Probenvolumen und die Lösungsmittelzusammensetzung. Die Zeitdauer, bis ein Ergebnis vorliegt, wird aufgrund der Verwendung der Erfindung verbessert.

Fig. 26A und **Fig. 26B** stellen eine Drauf- bzw. Seitenansicht einer planaren Säulenvorrichtung **600** mit einer integrierten NMR-HF-Mikrospule **602** und Proben- und Puffereinlaßstoren **604**, **606**, **608**, **610** dar, die sich über einen Verteiler **612** mit einer Festphasenextraktionskammer **614** mittels eines Einlaßstore **616** in einer umschaltbaren Fluidkommunikation befinden. Die Extraktionskammer **614** ist mit einem Festphasenextraktionsmaterial **618** gefüllt. Der Entwurf der Vorrichtung basiert auf der Mehrfachverzweigungsgeometrie, die in dem gemeinsam übertragenen U.S.-Patent Nr. 5,658,413 an Kaltenbach u. a. mit dem Titel "Miniaturized Planar Columns in Novel Support Media for Liquid Phase Analysis" offenbart ist.

Die Extraktionskammer **614** ist mit einem Auslaßkanal **620** verbunden, der wiederum mit einem Rotor **622**, beispielsweise einer Tor/Ventil- **624** und Leitungsanordnung **626** verbunden ist, zum selektiven Führen des Flusses von dem Auslaßkanal zu einem Ablaufauslaß **628** oder zu einem Ventil/Tor **630**, der durch die Vorrichtung führt, wodurch eine weitere Verarbeitung oder Analyse der Probe ermöglicht wird. Das Ventil **624** würde ein unerwünschtes Fluid direkt aus der Festphasenextraktionskammer **614** entleeren oder einen Durchfluß zu einer NMR-Erfassungskammer **632** vorsehen. Ein Fluid, das beispielsweise als Abfallprodukt aus dem System/der Vorrichtung gespült werden soll, würde von der Festphasenextraktionskammer **614** durch den Kanal **612** zu dem Ventil/Tor **624** und in einen Kanal **626** zu einem Ablaufauslaß **628** fließen, mittels dem das Fluid aus der Vorrichtung entleert werden kann. Das Schließen des Ablaufauslasses **628** und ein Öffnen des Ventils/Tors **630** ermöglicht, daß ein Fluid einen Kanal **634** durchläuft und daraufhin eine NMR-Erfassungskammer **632** durchläuft. Das Fluid verläßt die Erfassungskammer **632** durch ein Tor **636**, von dem das ausfließende Fluid gesammelt oder abgelegt werden kann.

Die oben beschriebene Vorrichtung ist für eine Anzahl von verschiedenen Analysen, beispielsweise die schnelle Identifizierung von Arzneimittel-Metaboliten in einer biologischen Probe, besonders geeignet, wie es beispielsweise von Wilson u. a. (1988), J. Pharm. Biomed. Anal. 6: 151-165, beschrieben wird. Obwohl eine signifikante Probenvorbereitung in einem einzigen Schritt vorgesehen wird, kann ferner eine selektive Wiedergewinnung von Metaboliten mittels der Verwendung von schrittweisen Eluierungsprozeduren erreicht werden.

Die Vorrichtung **600C** ist wie oben beschrieben hergestellt, wobei die Kammer **614** wie in **Fig. 26C** dargestellt gefertigt ist. Dieser spezielle Kammerentwurf ermöglicht einen gleichmäßigen Fluß einer Flüssigkeit durch die Kammer. Dies ist besonders wichtig, wenn die Wirksamkeit einer Trennung auf die Bedeckung der verfügbaren Oberfläche mit einer Probe bezogen ist.

Die Kammer ist in der Trägermatrix in den Abmessungen von etwa 2 cm x 1 cm x 0,5 cm mit einem Gesamtbettvolu-

men von 0,1 ml ablatiert. Die Kammer ist mit einem mikroporösen Polymerfilm mit großer Oberfläche gefüllt, beispielsweise Empore® (3M), oder einem anorganischen Film, beispielsweise Anopord® (Whatman). Diese Filme bzw. Folien, wie sie entweder von dem Hersteller geliefert oder mittels bekannter Techniken modifiziert werden, um eine ausgewählte Oberflächenmodifikation zu besitzen, können ausgebildet werden, um als Füllkörperbett zu arbeiten, bei (1) einer Umkehrphasenchromatographie, (2) einer Hydrophobe-wechselwirkungs-Chromatographie, (3) einer Ionenaustauschchromatographie, (4) einer Affinitätschromatographie oder dergleichen. Diese Typen von Füllkörperbetten sind für den Zweck des Durchführens einer Festphasenextraktion erwünscht. Die Folie mit einer Oberfläche, die wie gewünscht hergestellt ist, ist in der Kammer plaziert, wobei die Vorrichtung wie hierin offenbart vollständig zusammengebaut ist.

Als ein Beispiel der Funktionsweise einer solchen Vorrichtung, wie sie in Fig. 26D dargestellt ist, ist die gleichzeitige Messung von Arzneimittel-Metaboliten vorgesehen. Der Verteiler 612 ist so gedreht, daß sich die Probenleitung 604 in einer Fluidkommunikation mit dem Einlaßtor 616 befindet. Ein Milliliter einer Urinprobe, die wie bei Wilson u. a., oben, beschrieben vorbereitet ist, wird durch die Kammer 614 gepumpt, die mit der Folie 614 gepackt ist, die die chemischen Eigenschaften eines Umkehrphasenmediums aufweist. Der zweite Rotor 622 ist ein Ein-Tor-Ventil mit zwei Stellungen, das einen Fluß eines gelösten Stoffes direkt durch die Vorrichtung durch das Ventil/Tor 624 in den Kanal 626 und durch das Tor 630 ermöglicht, oder das ermöglicht, daß der gelöste Stoff als Ausfluß durch das Tor 628 aus dem System gespült wird. Der Rotor 626 ist derart positioniert, daß das Ventil/Tor 624 mit einer Ablaufleitung 628 während des Probenspülschritts verbunden ist. Der Rotor 612 wird dann derart gedreht, daß sich die Pufferleitung 606 in einer Fluidkommunikation mit dem Einlaßtor 616 verbindet. Der überschüssige Urin wird durch die Ablaufleitung 628 aus dem System gewaschen. Die interessierenden gelösten Stoffe werden auf das Füllkörperbett 618 der Kammer 614 adsorbiert.

Der nächste Schritt ist der Probeneluierungsschritt. Gelöste Stoffe mit einem ansteigenden hydrophoben Charakter eluieren gemäß einem ansteigenden prozentualen Anteil eines organischen Modifizierers in der Freisetzungslösung. Der Rotor 622 ist derart positioniert, daß sich die Ventile/Tore 624 und 630 in einer Fluidkommunikation mit dem Einlaßtor 616 und dem Auslaßtor 636 befinden. In fünf Schritten, die unter Verwendung von sich um 20% erhöhenden Inkrementen von Methanol von 20% Methanol auf 100% Methanol reichen, werden gelöste Stoffe von dem Füllkörperbettmedium 618 in der Kammer 614 zu der NMR-Erfassungskammer 632 eluiert. Bei jedem Eluierungsschritt wird das NMR-Spektrum der eluierten Probe erhalten.

Nachdem alle fünf Eluierungsschritte abgeschlossen worden sind, wird das Füllkörperbettmedium 618 neu auf die ursprünglichen Bedingungen eines wässrigen Puffers ausgeglichen, indem der Rotor 622 derart eingestellt wird, daß sich das Tor 624 in einer Fluidkommunikation mit der Ablaufleitung 628 befindet. Nachdem ausreichende Bettvolumina des Puffers durch das System gespült worden sind, wird das oben beschriebene Verfahren für eine Probeneinbringung und Adsorption, Eluierung und Messung unter Verwendung von Eluierungslösungen wiederholt, die Methanol enthalten, zu dem ein katalytisches Reagenz hinzugefügt worden ist.

Die NMR-Parameter eines Paares von Molekülen, die als Objekt zu einem Spiegelbild aufeinander bezogen sind, sind identisch; die chirale Unterscheidung hängt von der Erzeugung einer diastereoisomerischen Betitelung ab. Da spektrale Unterschiede zwischen dem antipodischen Paar realisiert werden können, ist die NMR-Bestimmung eines chiralen Überschusses optischen Verfahren überlegen, die nur die Summengesamtbeiträge von Dextro- und Levo-Formen ergeben. Der Wirkungsgrad einer chiralen Analyse durch NMR hängt von der Fähigkeit ab, gut aufgelöste Resonanzen für jedes Mitglied des antipodischen Paares zu erhalten, und, obwohl die NMR im Vergleich zur LC relativ wenig empfindlich ist, ist eine Erfassung von 1% (w/w) möglich.

Strategien zur chiralen Unterscheidung durch NMR umfassen Derivatisierungsverfahren, bei denen kovalente Bindungen zwischen dem Analyt und dem Reagenzmolekül gebildet werden, oder das Bilden von diastereoisomerischen Verbindungen, die durch schwache physische Kräfte zusammengehalten werden, wie z. B. durch ionische, dipolare, Wasserstoffbindungs- und pipi-Wechselwirkung. Allgemeine Klassen für chirale Mittel umfassen chirale Solvatisierungsmittel, ausschließlich von Metall-Chelaten, chirale Derivatisierungsmittel, die getrennte Derivate über beispielsweise das Bilden einer kovalenten Bindung bilden; und paramagnetische Verschiebungsreagenzien, die in einer differentiellen Bindung an den Lösungsprodukt-Enantiomeren und in einer Störung der chemischen Verschiebung aufgrund des vorzugsweise gebundenen Enantiomers resultieren. Beispiele für Verbindungen, die eine chirale Unterscheidung liefern, umfassen Cyclodextrine, Säure-Reagenzien, wie z. B. Mändelsäure, chirale Lanthanid-Verschiebungsreagenzien, wie z. B. Tris-(6,6,7,7,8,8,8-Heptafluor-2,2-Dimethyl-3,5-Octandionato)-Europium (III), bekannt als Eu(FOD), und Ester aus O-arylierten-(R)-Milchsäuren. Auf diese Art und Weise werden nicht nur die Spektren der verschiedenen Drogen-Metaboliten, die in der Urinprobe enthalten sind, erhalten, sondern es kann auch ein enantiomerischer Überschuß bestimmt werden.

Ein Pfropfenfluß des freigesetzten Lösungsprodukts kommt an der NMR-Kammer über den Eintor-Zweipositions-Rotor 622 an. Die Probenerfassung kann entweder mittels eines Modus mit angehaltenem Fluß oder mittels eines Durchflußmodus stattfinden. Der angehaltene Fluß betrifft die Erfassung des NMR-Signals, während der Probenabtausch in dem homogenen Volumen der Detektorspule ist. Die Signalregion ist grob definiert als das Volumen der Probe, die durch die Hochfrequenzspule 602 umgeben ist. Es existiert eine geringe Signalerfassung von den Kanten der Spule. Bei dem Verfahren mit angehaltenem Fluß wird eine Signalmittelung fortgeführt, bis von der Probe ausreichendes Signal erhalten ist, minimal 3:1 Signal-zu-Rauschen. Bei dem Durchflußverfahren wird ein Signal von der Probe erhalten, von dem Zeitpunkt an, zu dem dieselbe in die Spule 602 eintritt, bis keine Probe mehr von der Festphasenextraktionskammer 614 freigesetzt wird. Eine bestimmte Signalbeeinträchtigung kann entstehen, wenn die Erfassung auftritt, bevor die Probe in dem homogenen Volumen der Spule auftritt, und nachdem sie das homogene Volumen der Spule verläßt. Eine volumenlokalisierte Spektroskopie wurde verwendet, um zu bestimmen, wieviel einer Probe zu einem Signal innerhalb des homogenen Volumens beiträgt. Die Spektren können abhängig von dem Verhältnis der Probe zu einem unerwünschten Signal summiert und gewichtet werden.

1. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem für eine Flüssigphasenprobenvorbereitung und -erfassung, mit folgenden Merkmalen:
 einem mikrogefertigten Trägerkörper (4) mit einer ersten (6) und einer zweiten (8) Oberfläche, die im wesentlichen planar sind und einander gegenüberliegen, wobei der Trägerkörper einen Mikrokanal (10) aufweist, der in der ersten planaren Oberfläche (6) mikrogefertigt ist;
 einer Abdeckungsplatte (12), die über der ersten planaren Oberfläche (6) angeordnet ist, wobei die Abdeckungsplatte (12) in Kombination mit dem ersten Mikrokanal (10) ein Probenverarbeitungsfach (14) bildet;
 einem Einlaßtor (18) und einem Auslaßtor (22), die mit dem Probenverarbeitungsfach (14) kommunizieren, wobei das Einlaß- und Auslaßtor (18, 22) einen Durchgang eines Fluids von einer externen Quelle durch das Probenverarbeitungsfach (14) in Flußaufwärtsrichtung ermöglichen; und
 einem NMR-Erfassungsfach (514) (NMR = nuclear magnetic resonance = kernmagnetische Resonanz), um das sich eine NMR-HF-Mikrospule (516) (HF = Hochfrequenz) befindet, und das sich flußabwärts von dem Probenverarbeitungsfach (14) und in einer Fluidkommunikation mit demselben befindet.
2. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 1, bei dem das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) Mikrostrukturen aufweisen, die in dem Trägerkörper gefertigt sind.
3. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 1, bei dem das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) eine modulare Struktur (518) aufweisen, die entfernbar in den Trägerkörper einfügbar ist.
4. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 1, bei dem die NMR-HF-Mikrospule (516) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Solenoidspulen, Helmholtz-Spulen, Oberflächenspulen und Vogelkäfig-Spulen besteht.
5. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 4, bei dem die Spule (516) eine Sende-Empfangs-Spule ist.
6. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 4, bei dem die NMR-HF-Mikrospule (516) eine Nur-Empfangs-Spule ist.
7. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 6, bei dem die NMR-HF-Mikrospule (516) mehrere Nur-Empfangs-Spulen aufweist.
8. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 4, bei dem der Durchmesser der Spule (516) etwa 50 µm bis etwa 500 µm beträgt.
9. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 1, bei dem das NMR-Erfassungsfach (514) ein Volumen von etwa 5 nl bis etwa 10 µl aufweist.
10. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 1, bei dem der Trägerkörper (4) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polymermaterialien, Keramikmaterialien, Glasmaterialien, Metallmaterialien, Verbundwerkstoffen derselben und Laminaten derselben besteht.
11. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 10, bei dem der Trägerkörper (4) ein Polymermaterial ist, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyimid, Polycarbonat, Polyester, Polyamid, Polyether, Polyolefin, Mischungen derselben und Laminaten derselben besteht.
12. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 10, bei dem der Trägerkörper (4) ein Verbundwerkstoff ist.
13. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 1, bei dem der Trägerkörper (4) und die Abdeckungsplatte (12) ferner eine Mikroausrichtungseinrichtung aufweisen.
14. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 13, bei dem die Mikroausrichtungseinrichtung aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden Elementen besteht: (a) einer Faltungseinrichtung (180); (b) Löchern, die in der Abdeckungsplatte (12) und dem Trägerkörper mikrogefertigt sind, wobei die Löcher derart angeordnet sind, daß die koaxiale Ausrichtung entsprechender Löcher in der Abdeckungsplatte (12) und dem Trägerkörper die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte (12) und des Trägerkörpers ermöglicht; (c) einer Mehrzahl von Vertiefungen, die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte (12) angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Fortsätzen (164, 166, 168), die jeweils auf der Abdeckungsplatte (12) oder dem Trägerkörper angeordnet sind, wobei die Vertiefungen konfiguriert sind, um mit den Fortsätzen zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte (12) und des Trägerkörpers zu ermöglichen; und (d) einer Mehrzahl von Öffnungen, die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte (12) angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Stiften, die jeweils auf der Abdeckungsplatte (12) oder dem Trägerkörper angeordnet sind, wobei die Öffnungen konfiguriert sind, um mit den Stiften zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte (12) und des Trägerkörpers zu ermöglichen.
15. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 1, das ferner eine erste (78) und eine zweite (80) Öffnung durch den Trägerkörper bzw. die Abdeckungsplatte (12) aufweist, wobei sich die Öffnungen in einer Kommunikation mit der länglichen Bohrung befinden und Achsen aufweisen, die orthogonal zu der Ebene des Trägerkörpers sind, wobei die Öffnungen angeordnet sind, um einen koaxialen Erfassungsweg zu bilden, wenn die inneren Oberflächen der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung ausgerichtet sind.
16. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 15, das ferner eine erste und zweite Lichtführungseinrichtung aufweist, die jeweils schnittstellenmäßig mit der ersten (78) und der zweiten (80) Öffnung verbunden sind und sich in Kommunikation mit der länglichen Bohrung befinden.
17. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem (102) für eine Flüssigphasenprobenvorbereitung und -erfassung, mit folgenden Merkmalen:
 einem mikrogefertigten Trägerkörper (104) mit einer ersten (106) und einer zweiten (108) Komponentenhälfte, von

denen jede eine im wesentlichen planare gegenüberliegende innere (110, 112) und äußere Oberfläche aufweist; einem ersten Mikrokanal (114), der in der inneren Oberfläche der ersten Trägerkörperhälfte mikrogefertigt ist, und einem zweiten Mikrokanal (116), der in der inneren Oberfläche (112) der zweiten Trägerkörperhälfte (108) mikrogefertigt ist, wobei jeder der Mikrokanäle derart angeordnet ist, um das Spiegelbild des anderen vorzusehen; einer länglichen Bohrung, die durch Ausrichten der inneren Oberflächen der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung gebildet ist, wodurch die Mikrokanäle (114, 116) die längliche Bohrung definieren; einem Einlaßtor (120) und einem Auslaßtor (124), die mit der länglichen Bohrung kommunizieren, wobei die Tore den Durchgang eines Fluids aus einer externen Quelle durch die längliche Bohrung in Flußabwärtsrichtung ermöglichen; und einem NMR-Erfassungsfach (514) (NMR = nuclear magnetic resonance = kernmagnetische Resonanz), um das sich eine NMR-HF-Mikrospule (516) (HF = Hochfrequenz) befindet, und das sich flußabwärts von der länglichen Bohrung und in einer Fluidkommunikation mit derselben befindet.

18. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 17, bei dem das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) Mikrostrukturen aufweisen, die in dem Trägerkörper (104) gefertigt sind.

19. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 17, bei dem das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) eine modulare Struktur (518) aufweisen, die entfernbar in den Trägerkörper einfügbar ist.

20. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 17, bei dem die NMR-HF-Mikrospule (516) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Solenoidspulen, Helmholtz-Spulen, Oberflächenspulen und Vogelkäfig-Spulen besteht.

21. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 20, bei dem die Spule (516) eine Sende-Empfangs-Spule ist.

22. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 20, bei dem die NMR-HF-Mikrospule (516) eine Nur-Empfangs-Spule ist.

23. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 22, bei dem die NMR-HF-Mikrospule (516) mehrere Nur-Empfangs-Spulen aufweist.

24. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 20, bei dem der Durchmesser der Spule (516) etwa 50 µm bis etwa 500 µm beträgt.

25. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 17, bei dem das NMR-Erfassungsfach (514) ein Volumen von etwa 5 nl bis etwa 10 µl aufweist.

26. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 17, bei dem der Trägerkörper (104) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polymermaterialien, Keramikmaterialien, Glasmaterialien, Metallmaterialien, Verbundwerkstoffen derselben und Laminaten derselben besteht.

27. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 26, bei dem der Trägerkörper (104) ein Polymermaterialien ist, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyimid, Polycarbonat, Polyester, Polyamid, Polyether, Polyolefin, Mischungen derselben und Laminaten derselben besteht.

28. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 26, bei dem der Trägerkörper (104) ein Verbundwerkstoff ist.

29. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 17, bei dem der Trägerkörper (104) und die Abdeckungsplatte ferner eine Mikroausrichtungseinrichtung aufweisen.

30. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 29, bei dem die Mikroausrichtungseinrichtung aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden Elementen besteht: (a) einer Faltungseinrichtung (180); (b) Löchern, die in der Abdeckungsplatte (12) und dem Trägerkörper mikrogefertigt sind, wobei die Löcher derart angeordnet sind, daß die koaxiale Ausrichtung entsprechender Löcher in der Abdeckungsplatte und dem Trägerkörper die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers ermöglicht; (c) einer Mehrzahl von Vertiefungen (170, 172, 174), die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte (12) angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Fortsätzen (164, 166, 168), die jeweils auf der Abdeckungsplatte oder dem Trägerkörper angeordnet sind; wobei die Vertiefungen konfiguriert sind, um mit den Fortsätzen zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers zu ermöglichen; und (d) einer Mehrzahl von Öffnungen, die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Stiften, die jeweils auf der Abdeckungsplatte oder dem Trägerkörper angeordnet sind, wobei die Öffnungen konfiguriert sind, um mit den Stiften zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers zu ermöglichen.

31. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 17, das ferner eine erste (128) und eine zweite (130) Öffnung durch die erste (106) bzw. zweite (108) Komponentenhälfte aufweist, wobei sich die Öffnungen in Kommunikation mit der länglichen Bohrung befinden und Achsen aufweisen, die orthogonal zu der Ebene des Trägerkörpers sind, wobei die Öffnungen angeordnet sind, um einen koaxialen Erfassungsweg zu bilden, wenn die inneren Oberflächen (110, 112) der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden angrenzenden Anordnung ausgerichtet sind.

32. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 31, das ferner eine erste und zweite Lichtführungseinrichtung aufweist, die jeweils schnittstellenmäßig mit der ersten (128) und der zweiten (130) Öffnung verbunden sind und sich in Kommunikation mit der länglichen Bohrung befinden.

33. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem (102) für eine Flüssigphasenprobenvorbereitung und -erfassung, mit folgenden Merkmalen:
einem mikrogefertigten Trägerkörper (104) mit einer ersten (106) und einer zweiten (108) Komponentenhälfte, von denen jede eine im wesentlichen planare gegenüberliegende innere (110, 112) und äußere Oberfläche aufweist; einem ersten Mikrokanal (114), der in der inneren Oberfläche der ersten Trägerkörperhälfte (110) mikrogefertigt ist,

und einem zweiten Mikrokanal (116), der in der inneren Oberfläche (112) der zweiten Trägerkörperhälfte mikrogefertigt ist, wobei jeder der Mikrokanäle derart angeordnet ist, um das Spiegelbild des anderen vorzusehen; einem Probenverarbeitungsfach (118), das eine längliche Bohrung aufweist, die durch Ausrichten der inneren Oberflächen (110, 112) der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung gebildet ist, wodurch die Mikrokanäle die längliche Bohrung definieren;

einem Einlaßtor (120) und einem Auslaßtor (124), die mit dem Probenverarbeitungsfach (118) kommunizieren, wobei die Tore den Durchgang eines Fluids von einer externen Quelle durch das Probenverarbeitungsfach (118) in Flußabwärtsrichtung ermöglichen; und

einem NMR-Erfassungsfach (514) (NMR = nuclear magnetic resonance = kernmagnetische Resonanz), um das sich eine NMR-HF-Mikrospule (516) (HF Hochfrequenz) befindet, und das sich flußabwärts von dem Probenverarbeitungsfach (518) und in einer Fluidkommunikation mit demselben befindet.

34. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 33, bei dem das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) Mikrostrukturen aufweisen, die in dem Trägerkörper (104) gefertigt sind.

35. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 33, bei dem das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) eine modulare Struktur aufweisen, die entfernt in den Trägerkörper einfügbar ist.

36. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 33, bei dem die NMR-HF-Mikrospule (516) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Solenoidspulen, Helmholtz-Spulen, Oberflächenspulen und Vogelkäfig-Spulen besteht.

37. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 36, bei dem die Spule (516) eine Sende-Empfangs-Spule ist.

38. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 36, bei dem die NMR-HF-Mikrospule (516) eine Nur-Empfangs-Spule ist.

39. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 38, bei dem die NMR-HF-Mikrospule (516) mehrere Nur-Empfangs-Spulen aufweist.

40. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 36, bei dem der Durchmesser der Spule (516) etwa 50 µm bis etwa 500 µm beträgt.

41. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 33, bei dem das NMR-Erfassungsfach (514) ein Volumen von etwa 5 nl bis etwa 10 µl aufweist.

42. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 33, bei dem der Trägerkörper (104) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polymermaterialien, Keramikmaterialien, Glasmaterialien, Metallmaterialien, Verbundmaterialien derselben und Laminaten derselben besteht.

43. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 42, bei dem der Trägerkörper (104) ein Polymermaterial ist, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyimid, Polycarbonat, Polyester, Polyamid, Polyether, Polyolefin, Mischungen derselben und Laminaten derselben besteht.

44. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 42, bei dem der Trägerkörper (104) ein Verbundmaterial ist.

45. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 33, bei dem der Trägerkörper und die Abdeckungsplatte ferner eine Mikroausrichtungseinrichtung aufweisen.

46. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 45, bei dem die Mikroausrichtungseinrichtung aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden Elementen besteht: (a) einer Faltungseinrichtung (180); (b) Löchern, die in der Abdeckungsplatte und dem Trägerkörper mikrogefertigt sind, wobei die Löcher derart angeordnet sind, daß die koaxiale Ausrichtung entsprechender Löcher in der Abdeckungsplatte und in dem Trägerkörper die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers ermöglicht; (c) einer Mehrzahl von Vertiefungen (170, 172, 174), die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Fortsätzen (164, 166, 168), die jeweils auf der Abdeckungsplatte oder dem Trägerkörper angeordnet sind, wobei die Vertiefungen konfiguriert sind, um mit den Fortsätzen zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers zu ermöglichen; und (d) einer Mehrzahl von Öffnungen, die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Stiften, die jeweils auf der Abdeckungsplatte oder dem Trägerkörper angeordnet sind, wobei die Öffnungen konfiguriert sind, um mit den Stiften zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers zu ermöglichen.

47. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 33, das ferner eine erste (128) und eine zweite (130) Öffnung durch die erste (106) bzw. zweite (108) Komponentenhälfte aufweist, wobei sich die Öffnungen in Kommunikation mit dem Probenverarbeitungsfach (118) befinden und Achsen aufweisen, die orthogonal zu der Ebene des Trägerkörpers sind, wobei die Öffnungen angeordnet sind, um einen koaxialen Erfassungsweg zu bilden, wenn die inneren Oberflächen (110, 112) der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung ausgerichtet sind.

48. Miniaturisiertes Gesamtanalysesystem gemäß Anspruch 47, das ferner eine erste und zweite Lichtführungseinrichtung aufweist, die jeweils schnittstellenmäßig mit der ersten und der zweiten Öffnung verbunden sind und sich in Kommunikation mit dem Probenverarbeitungsfach befinden.

49. Integrierte Vorrichtung für eine Probenvorbereitung und NMR-Erfassung (NMR = nuclear magnetic resonance = kernmagnetische Resonanz), mit folgenden Merkmalen:

(a) einem miniaturisierten Gesamtanalysesystem für eine Flüssigphasenprobenvorbereitung und -erfassung mit:

einem mikrogefertigten Trägerkörper (104) mit einer ersten (106) und einer zweiten (108) Komponentenhälfte, von denen jede eine im wesentlichen planare gegenüberliegende innere (110, 112) und äußere Oberfläche aufweist,

einem ersten Mikrokanal (114), der in der inneren Oberfläche (110) der ersten Trägerkörperhälfte (106) mikro-

gefertigt ist, und einem zweiten Mikrokanal (116), der in der inneren Oberfläche (112) der zweiten Trägerkörperhälfte (108) mikrogefertigt ist, wobei jeder der Mikrokanäle derart angeordnet ist, um das Spiegelbild des anderen vorzusehen,

einer länglichen Bohrung, die durch Ausrichten der inneren Oberflächen (110, 112) der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung gebildet ist, wodurch die Mikrokanäle (114, 116) die längliche Bohrung definieren,

einem Einlaßtor (120) und einem Auslaßtor (124), die mit der länglichen Bohrung kommunizieren, wobei die Tore den Durchgang eines Fluids von einer externen Quelle durch das Probenverarbeitungsfach in Flußabwärtsrichtung ermöglichen, und

einem NMR-Erfassungsfach (514), um das sich eine NMR-HF-Mikrospule (516) befindet, und das sich flußabwärts von der länglichen Bohrung und in einer Fluidkommunikation mit derselben befindet; und

(b) einem Magneten (550), der konfiguriert ist, um das miniaturisierte Gesamtanalysesystem aufzunehmen, wobei die Vorrichtung in der Lage ist, ein NMR-Spektrum zu erzeugen.

50. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 49, bei der das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) Mikrostrukturen aufweisen, die in dem Trägerkörper gefertigt sind.

51. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 49, bei der das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) eine modulare Struktur (518) aufweisen, die entferntbar in den Trägerkörper einfügbar ist.

52. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 49, bei der die NMR-HF-Mikrospule (516) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Solenoidspulen, Helmholtz-Spulen, Oberflächenspulen und Vogelkäfig-Spulen besteht.

53. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 52, bei der die Spule (516) eine Sende-Empfangs-Spule ist.

54. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 52, bei der die NMR-HF-Mikrospule (516) eine Nur-Empfangs-Spule ist.

55. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 54, bei der die NMR-HF-Mikrospule (516) mehrere Nur-Empfangs-Spulen aufweist.

56. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 52, bei der der Durchmesser der Spule (516) etwa 50 µm bis etwa 500 µm beträgt.

57. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 49, bei der das NMR-Erfassungsfach (514) ein Volumen von etwa 5 nl bis etwa 10 µl aufweist.

58. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 49, bei der der Trägerkörper (104) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polymermaterialien, Keramikmaterialien, Glasmaterialien, Metallmaterialien, Verbundwerkstoffen derselben und Laminaten derselben besteht.

59. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 58, bei der der Trägerkörper (104) ein Polymermaterialien ist, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyimid, Polycarbonat, Polyester, Polyamid, Polyether, Polyolefin, Mischungen derselben und Laminaten derselben besteht.

60. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 58, bei der der Trägerkörper (104) ein Verbundwerkstoff ist.

61. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 49, bei der der Trägerkörper (104) und die Abdeckungsplatte ferner eine Mikroausrichtungseinrichtung aufweisen.

62. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 61, bei der die Mikroausrichtungseinrichtung aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden Elementen besteht: (a) einer Faltungseinrichtung (180); (b) Löchern, die in der Abdeckungsplatte und dem Trägerkörper mikrogefertigt sind, wobei die Löcher derart angeordnet sind, daß die koaxiale Ausrichtung entsprechender Löcher in der Abdeckungsplatte und dem Trägerkörper die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers ermöglicht; (c) einer Mehrzahl von Vertiefungen (170, 172, 174), die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Fortsätzen (164, 166, 168), die jeweils auf der Abdeckungsplatte oder dem Trägerkörper angeordnet sind, wobei die Vertiefungen konfiguriert sind, um mit den Fortsätzen zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers zu ermöglichen; und (d) einer Mehrzahl von Öffnungen, die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Stiften, die jeweils auf der Abdeckungsplatte oder dem Trägerkörper angeordnet sind, wobei die Öffnungen konfiguriert sind, um mit den Stiften zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers zu ermöglichen.

63. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 49, die ferner eine erste (128) und zweite (130) Öffnung durch die erste (106) bzw. zweite (108) Komponentenhälfte aufweist, wobei sich die Öffnungen in Kommunikation mit der länglichen Bohrung befinden und Achsen aufweisen, die orthogonal zu der Ebene des Trägerkörpers sind, wobei die Öffnungen angeordnet sind, um einen koaxialen Erfassungsweg zu bilden, wenn die inneren Oberflächen (110, 112) der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung ausgerichtet sind.

64. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 63, die ferner eine erste und zweite Lichtführungseinrichtung aufweist, die jeweils schnittstellenmäßig mit der ersten (128) und zweiten (130) Öffnung verbunden sind und sich in Kommunikation mit der länglichen Bohrung befinden.

65. Integrierte Vorrichtung für eine Probenvorbereitung und NMR-Erfassung (NMR = nuclear magnetic resonance = kernmagnetische Resonanz), mit folgenden Merkmalen:

(a) einem miniaturisierten Gesamtanalysesystem (102) für eine Flüssigphasenprobenvorbereitung und -erfassung, mit:

einem mikrogefertigten Trägerkörper (104) mit einer ersten (106) und einer zweiten (108) Komponentenhälfte, von denen jede eine im wesentlichen planare gegenüberliegende innere (110, 112) und äußere Oberfläche aufweist,

einem ersten Mikrokanal (114), der in der inneren Oberfläche (110) der ersten Trägerkörperhälfte mikrogefertigt ist, und einem zweiten Mikrokanal (116), der in der inneren Oberfläche (112) der zweiten Trägerkörperhälfte mikrogefertigt ist, wobei jeder der Mikrokanäle derart angeordnet ist, um das Spiegelbild des anderen vorzusehen,

einem Probenverarbeitungsfach (118), das eine längliche Bohrung aufweist, die durch Ausrichten der inneren Oberflächen der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung gebildet ist, wodurch die Mikrokanäle die längliche Bohrung definieren, einem Einlaßtor (120) und einem Auslaßtor (124), die mit dem Probenverarbeitungsfach (118) kommunizieren, wobei die Tore den Durchgang eines Fluids von einer externen Quelle durch das Probenverarbeitungsfach (118) in Flußabwärtsrichtung ermöglichen, und einem NMR-Erfassungsfach (514), um das sich eine NMR-HF-Mikrospule (516) befindet, und das sich flußabwärts von dem Probenverarbeitungsfach (118) und in einer Fluidkommunikation mit demselben befindet; und

(b) einem Magneten (550), der konfiguriert ist, um das miniaturisierte Gesamtanalysesystem aufzunehmen, wobei die Vorrichtung in der Lage ist, ein NMR-Spektrum zu erzeugen.

66. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 65, bei der das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) Mikrostrukturen aufweisen, die in dem Trägerkörper gefertigt sind.

67. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 65, bei der das NMR-Erfassungsfach (514) und die NMR-HF-Mikrospule (516) eine modulare Struktur (518) aufweisen, die entfernbar in den Trägerkörper einfügbar ist.

68. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 65, bei der die NMR-HF-Mikrospule (516) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Solenoidspulen, Helmholtz-Spulen, Oberflächenspulen und Vogelkäfig-Spulen besteht.

69. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 68, bei der die Spule (516) eine Sendempfangsspule ist.

70. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 68, bei der die NMR-HF-Mikrospule (516) eine Nur-Empfangsspule ist.

71. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 70, bei der die NMR-HF-Mikrospule (516) mehrere Nur-Empfangsspulen aufweist.

72. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 68, bei der der Durchmesser der Spule (516) etwa 50 µm bis etwa 500 µm beträgt.

73. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 68, bei der das NMR-Erfassungsfach (514) ein Volumen von etwa 5 nl bis etwa 10 µl aufweist.

74. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 65, bei der der Trägerkörper (104) aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polymermaterialien, Keramikmaterialien, Glasmaterialien, Metallmaterialien, Verbundwerkstoffen derselben und Laminaten derselben besteht.

75. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 74, bei der der Trägerkörper (104) ein Polymermaterialien ist, das aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyimid, Polycarbonat, Polyester, Polyamid, Polyether, Polyolefin, Mischungen derselben und Laminaten derselben besteht.

76. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 74, bei der der Trägerkörper (104) ein Verbundwerkstoff ist.

77. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 65, bei der der Trägerkörper (104) und die Abdeckungsplatte ferner eine Mikroausrichtungseinrichtung aufweisen.

78. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 77, bei der die Mikroausrichtungseinrichtung aus einer Gruppe ausgewählt ist, die aus folgenden Elementen besteht: (a) einer Faltungseinrichtung (180); (b) Löchern, die in der Abdeckungsplatte und dem Trägerkörper mikrofertig sind, wobei die Löcher derart angeordnet sind, daß die koaxiale Ausrichtung entsprechender Löcher in der Abdeckungsplatte und dem Trägerkörper die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers ermöglicht; (c) einer Mehrzahl von Vertiefungen (170, 172, 174), die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Fortsätzen (164, 166, 168), die jeweils auf der Abdeckungsplatte oder dem Trägerkörper angeordnet sind, wobei die Vertiefungen konfiguriert sind, um mit den Fortsätzen zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers zu ermöglichen; und (d) einer Mehrzahl von Öffnungen, die in dem Trägerkörper oder in der Abdeckungsplatte angeordnet sind, und einer entsprechenden Mehrzahl von Stiften, die jeweils auf der Abdeckungsplatte oder dem Trägerkörper angeordnet sind, wobei die Öffnungen konfiguriert sind, um mit den Stiften zusammenzupassen, um die genaue Ausrichtung der Abdeckungsplatte und des Trägerkörpers zu ermöglichen.

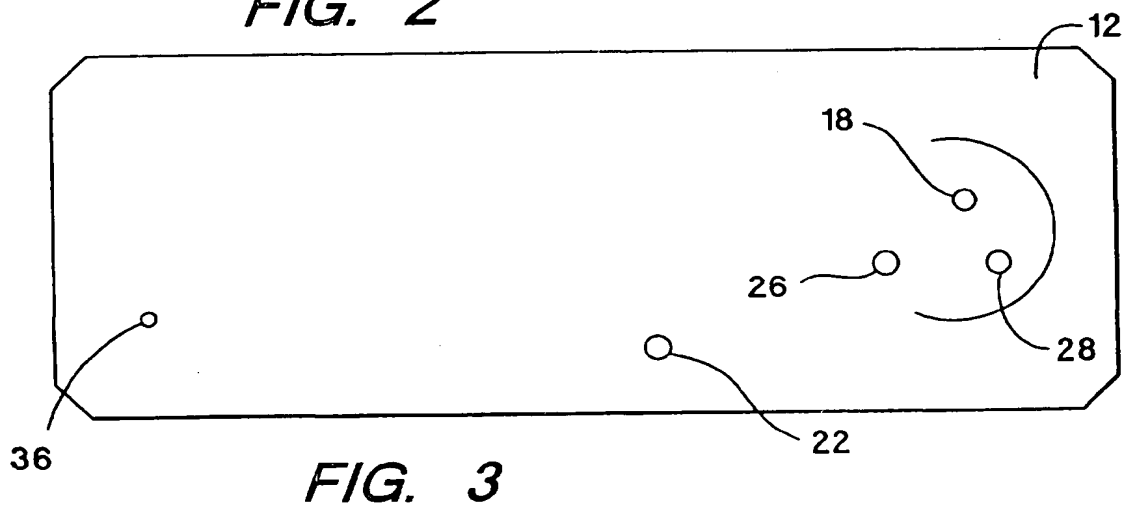
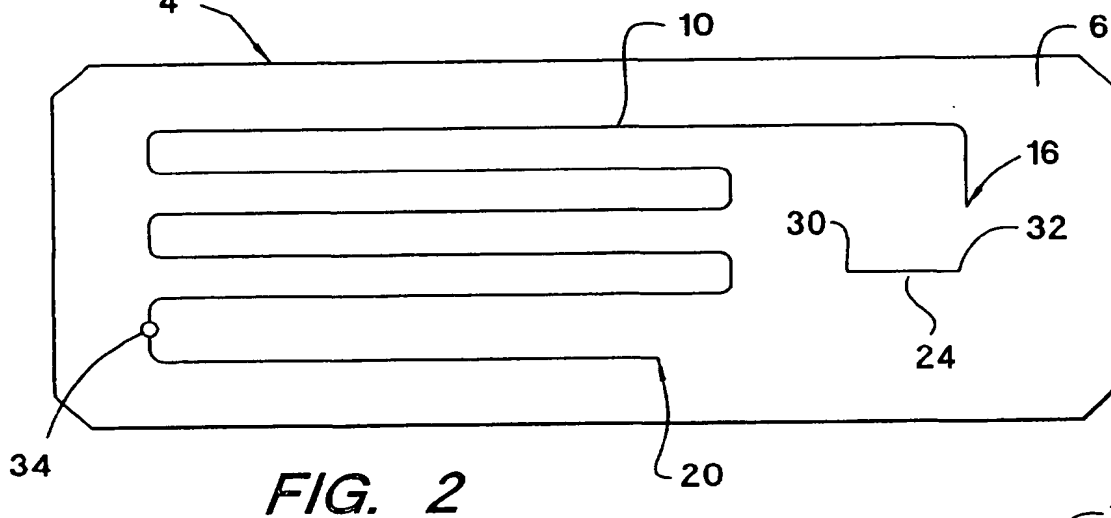
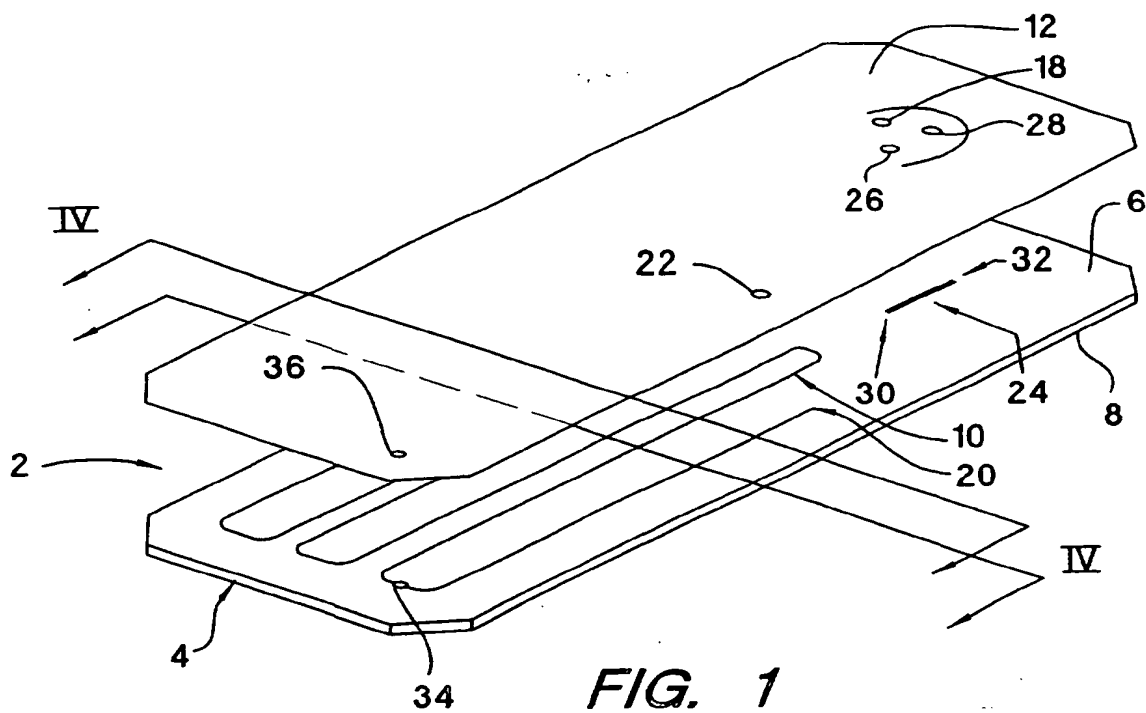
79. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 65, die ferner eine erste (128) und zweite (130) Öffnung durch die erste (106) bzw. zweite (108) Komponentenhälfte aufweist, wobei sich die Öffnungen in Kommunikation mit dem Probenverarbeitungsfach (118) befinden und Achsen aufweisen, die orthogonal zu der Ebene des Trägerkörpers sind, wobei die Öffnungen angeordnet sind, um einen koaxialen Erfassungsweg zu bilden, wenn die inneren Oberflächen (110, 112) der Trägerkörperhälften in einer einander gegenüberliegenden, angrenzenden Anordnung ausgerichtet sind.

80. Integrierte Vorrichtung gemäß Anspruch 79, die ferner eine erste und zweite Lichtführungseinrichtung aufweist, die jeweils schnittstellenmäßig mit der ersten (128) und zweiten (130) Öffnung verbunden sind und sich in Kommunikation mit dem Probenverarbeitungsfach (118) befinden.

Hierzu 22 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)



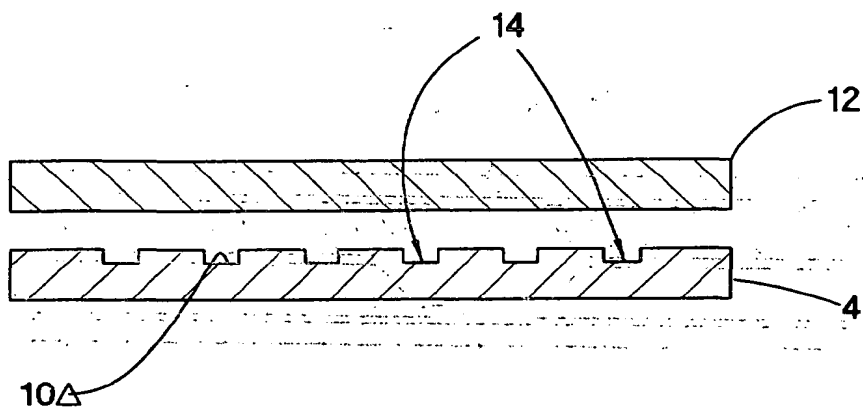


FIG. 4

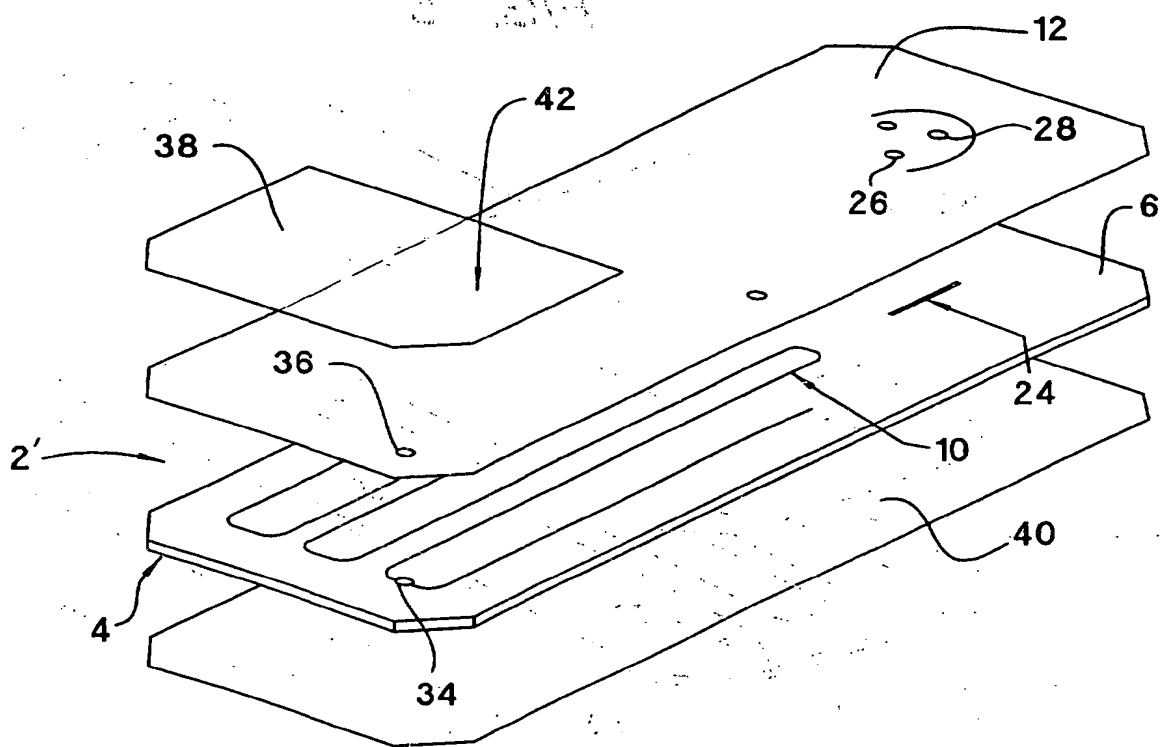


FIG. 5

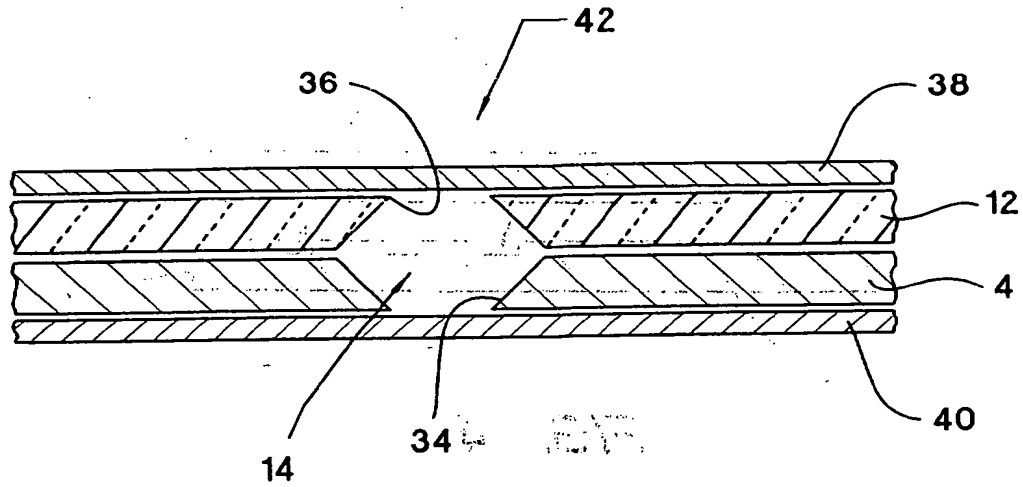


FIG. 6

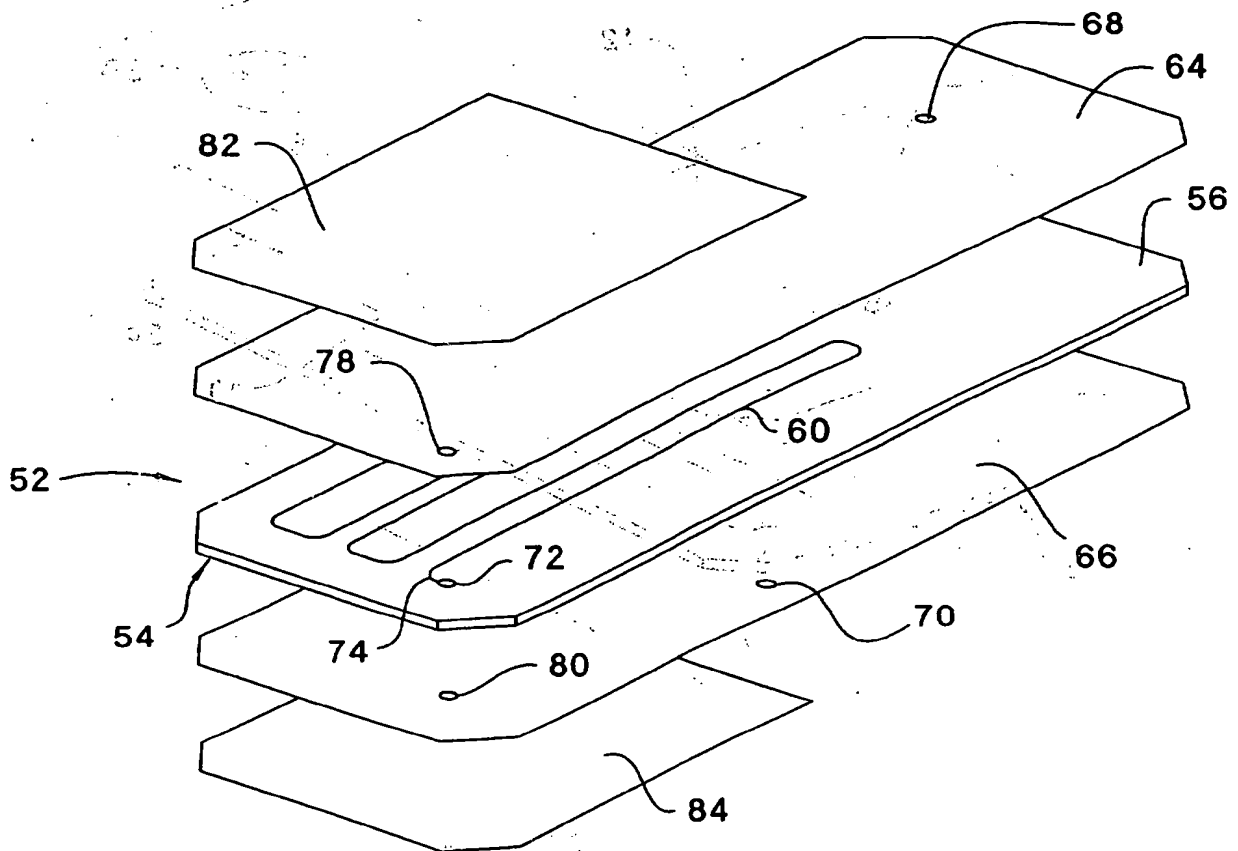


FIG. 7A

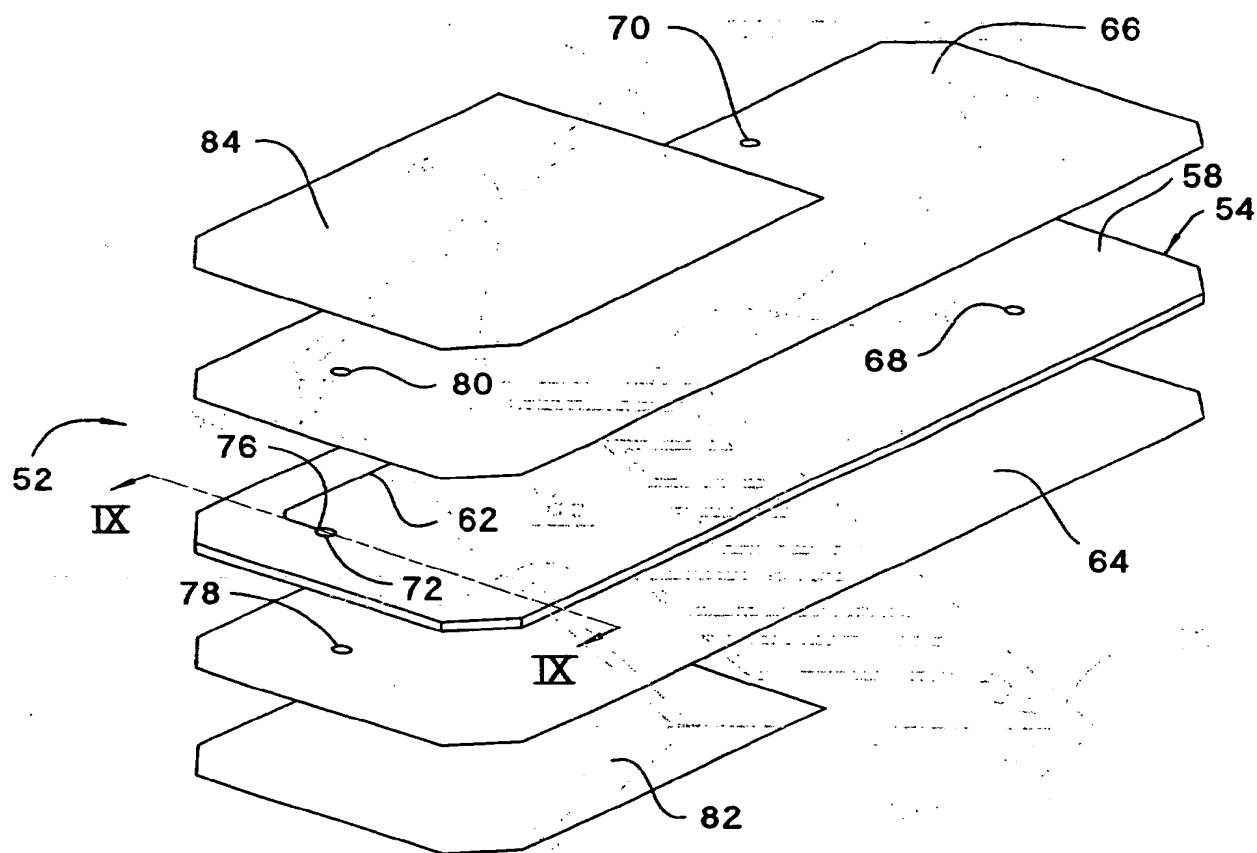


FIG. 7B

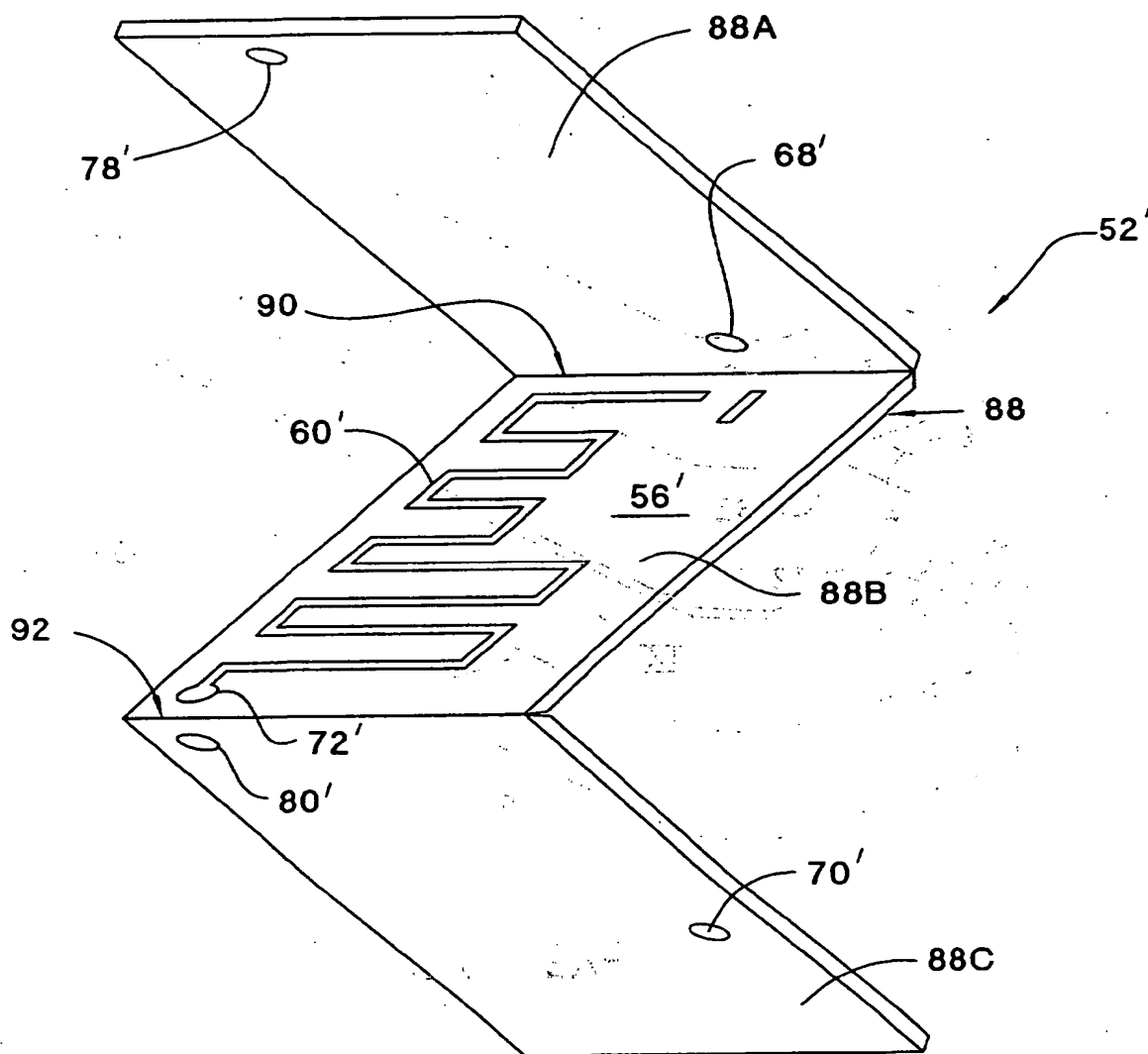


FIG. 8A

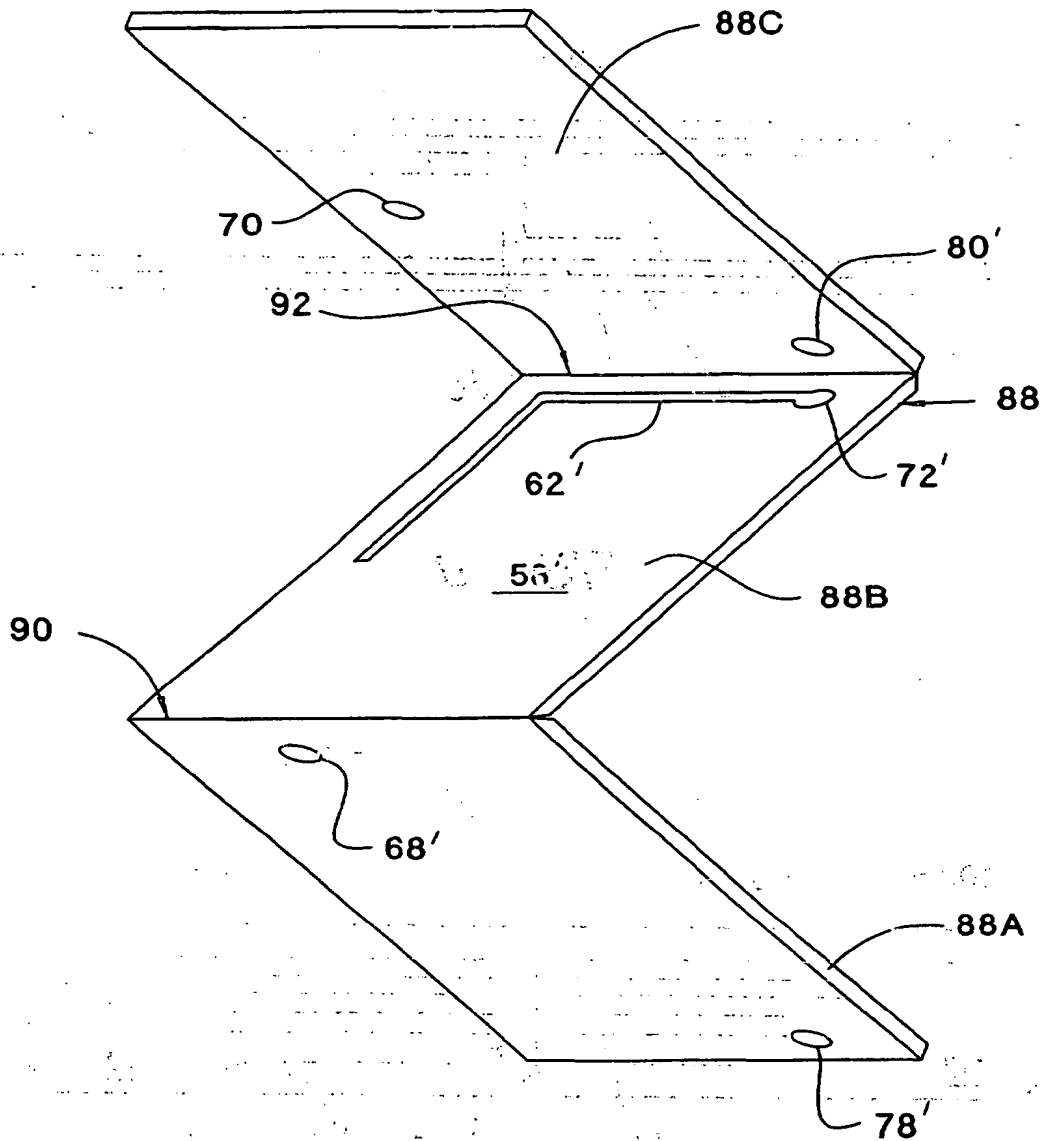


FIG. 8B

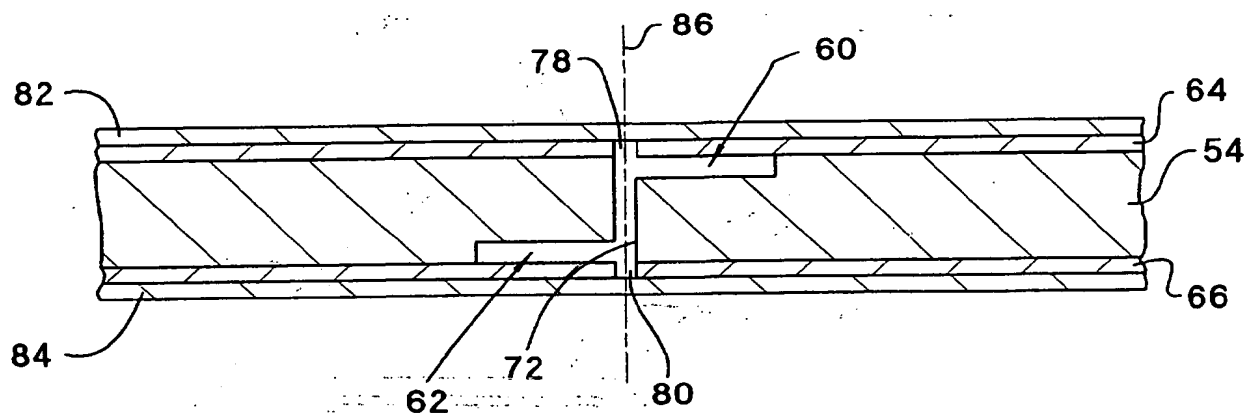


FIG. 9

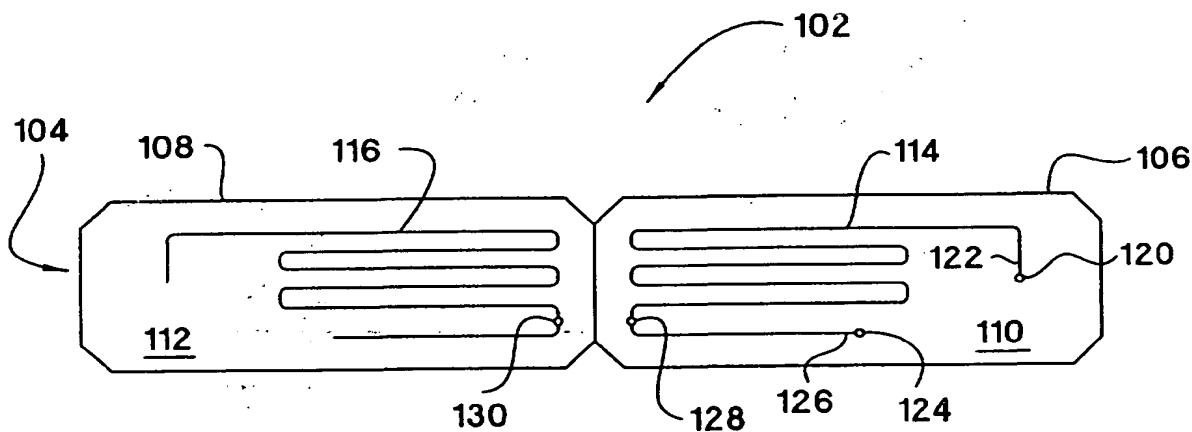


FIG. 10

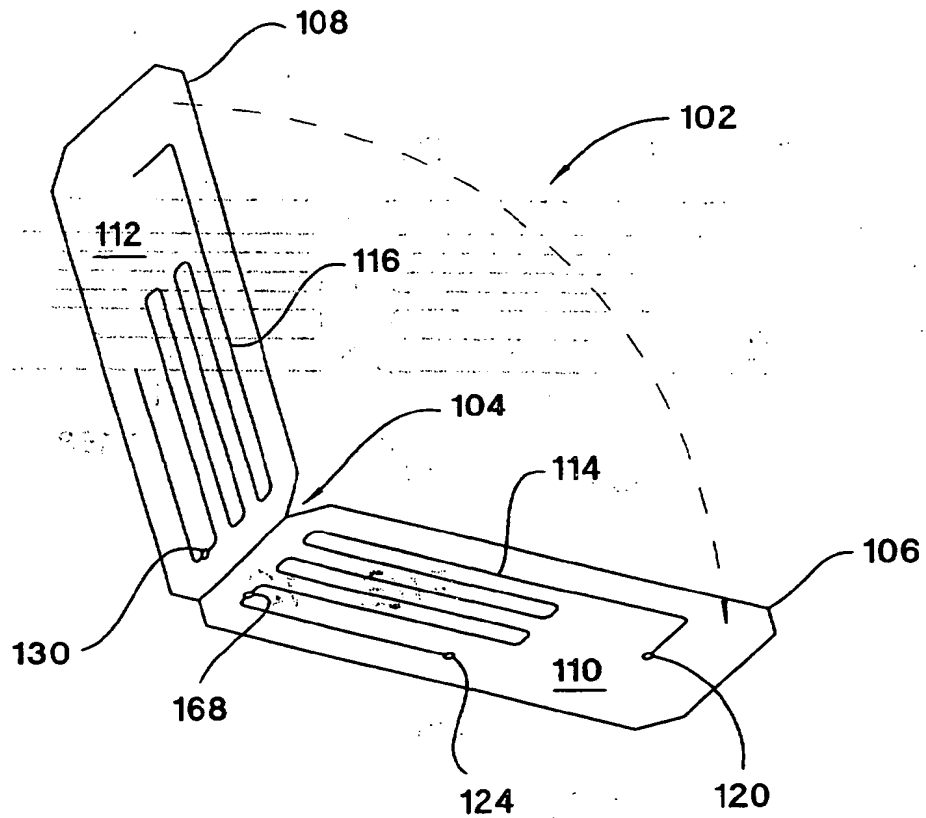


FIG. 11

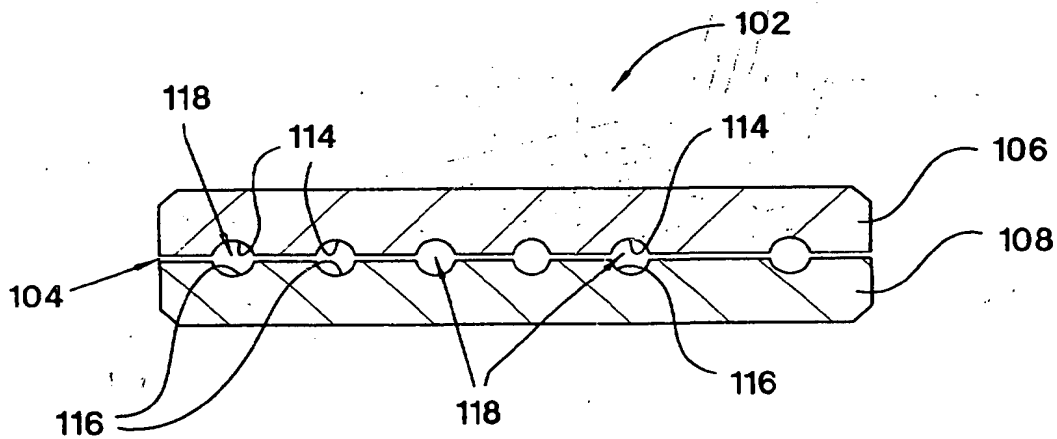


FIG. 12

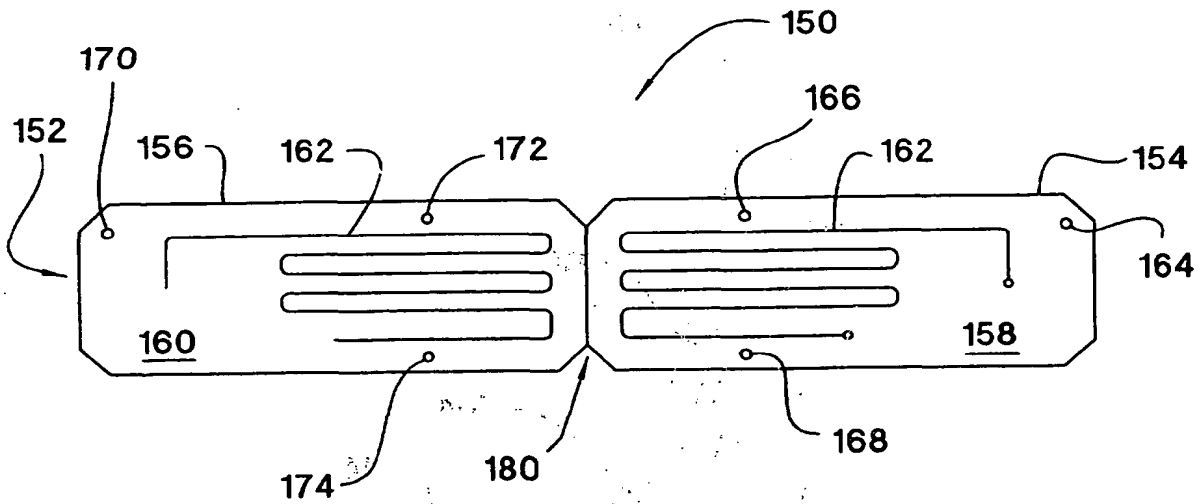


FIG. 13

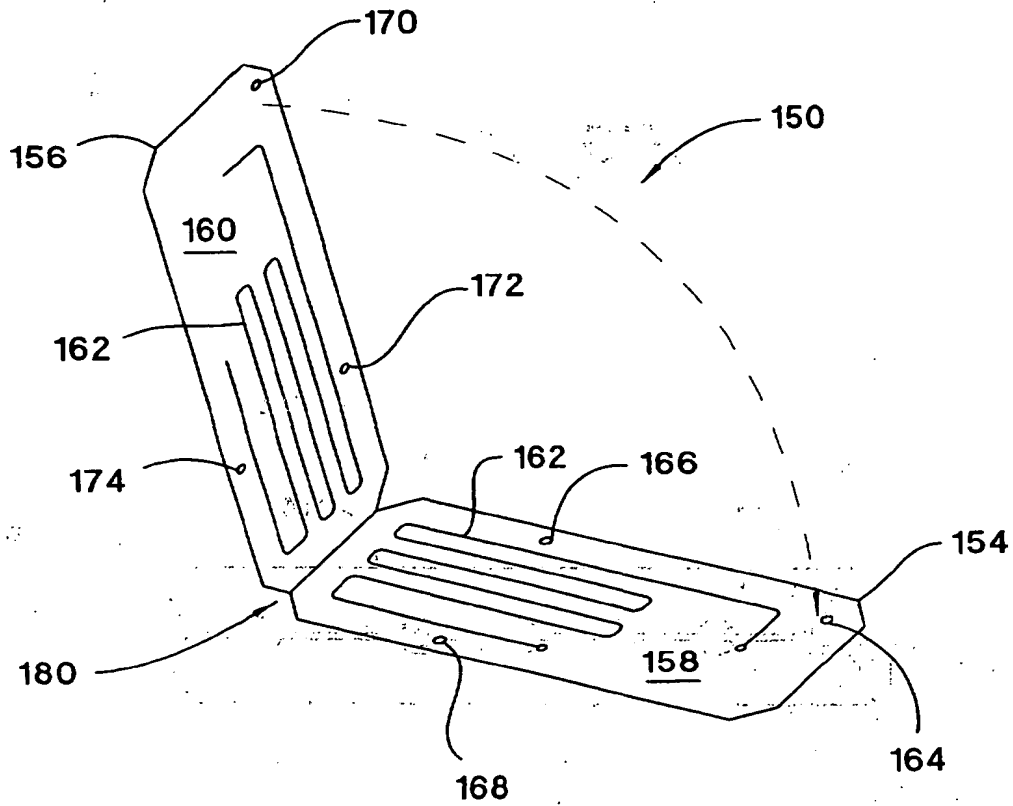


FIG. 14

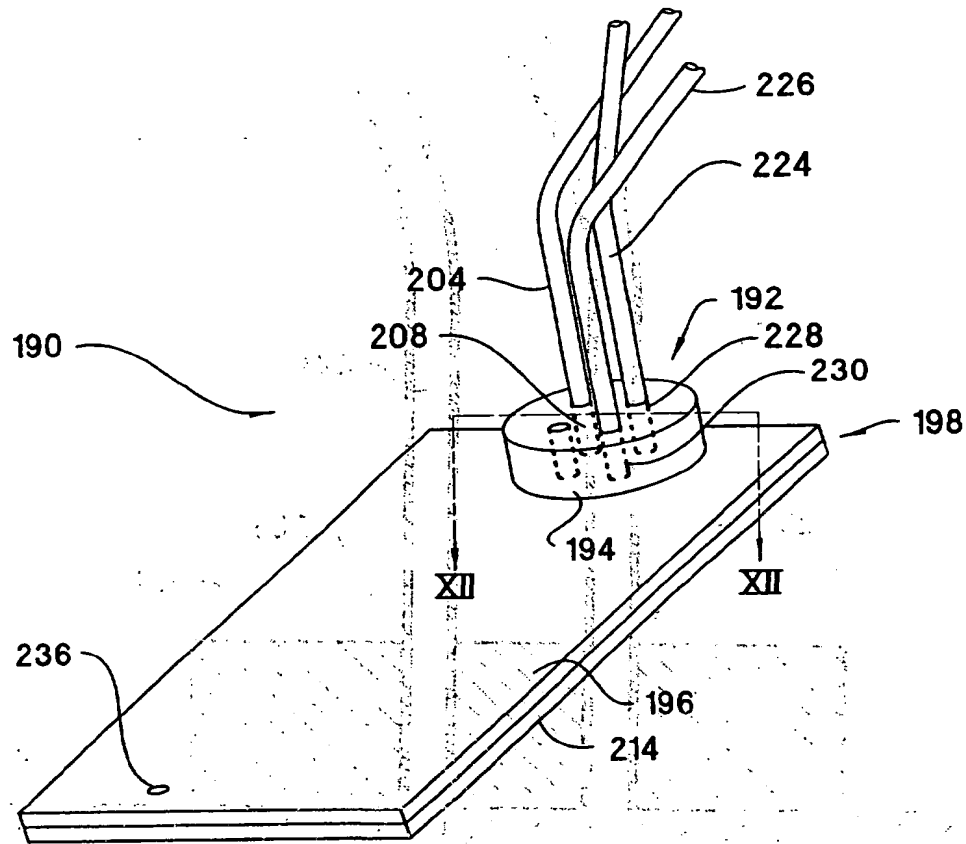


FIG. 15

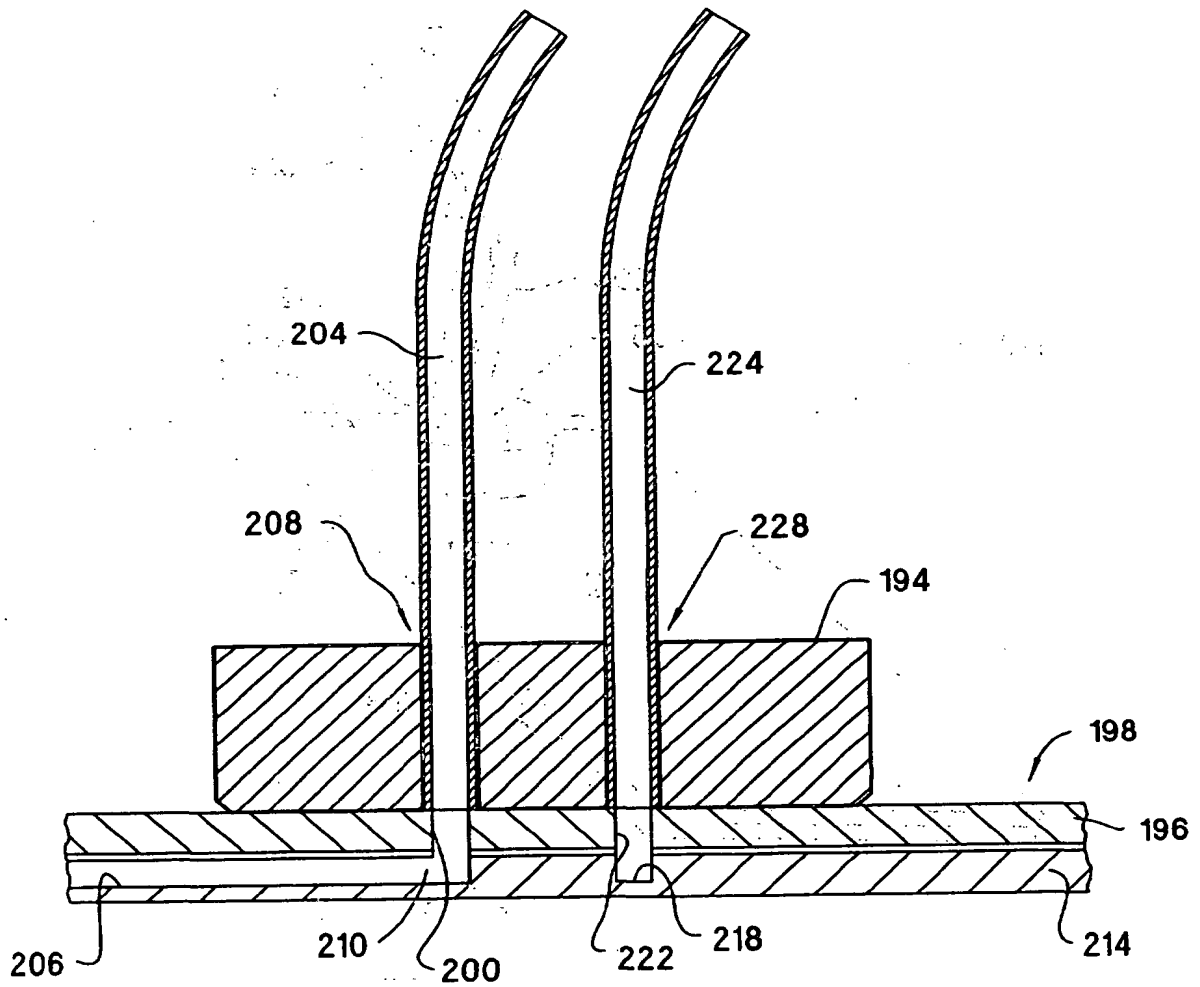


FIG. 16

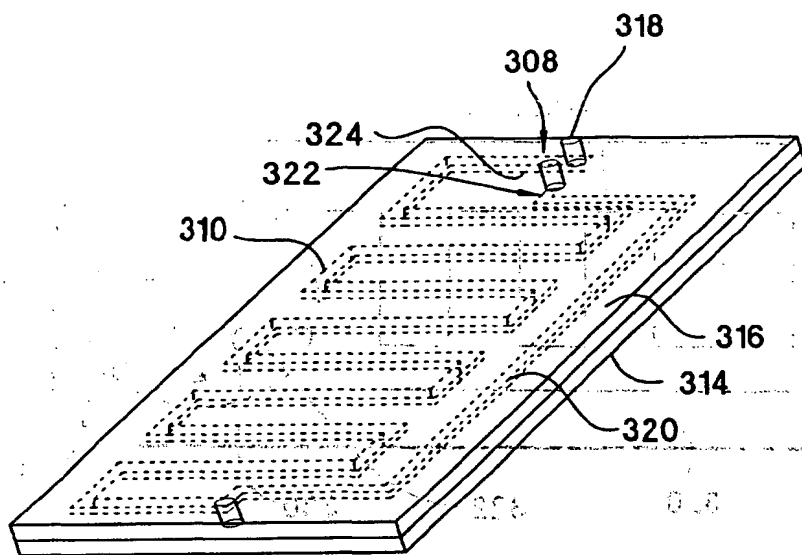


FIG. 17

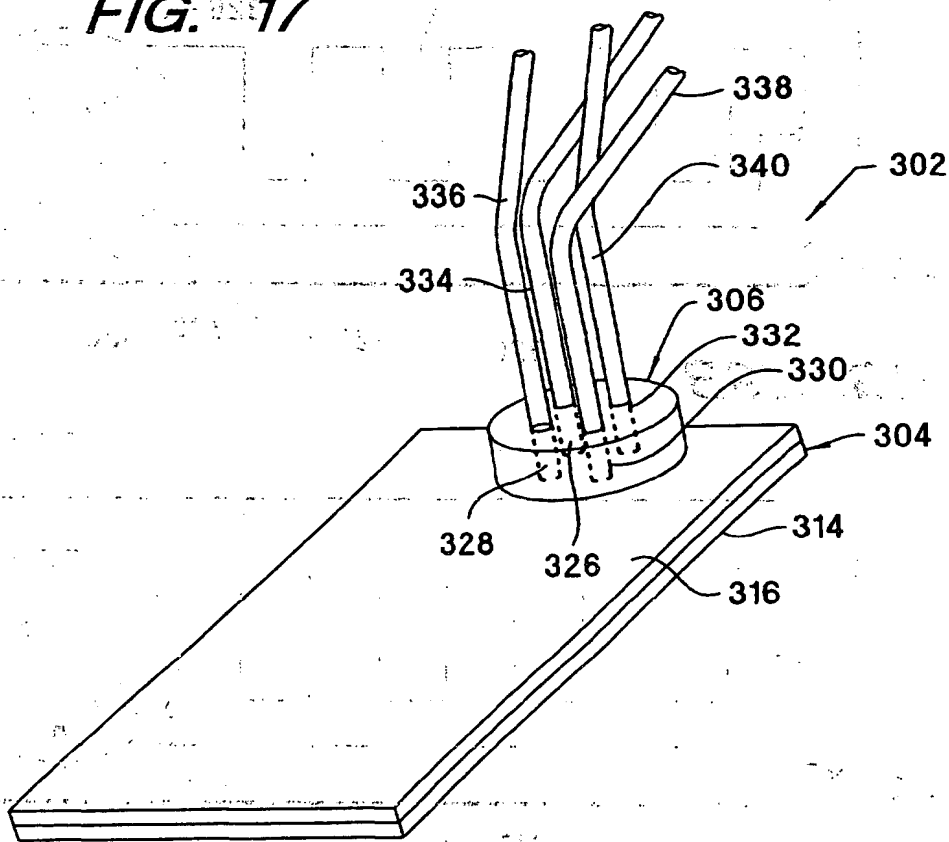


FIG. 18

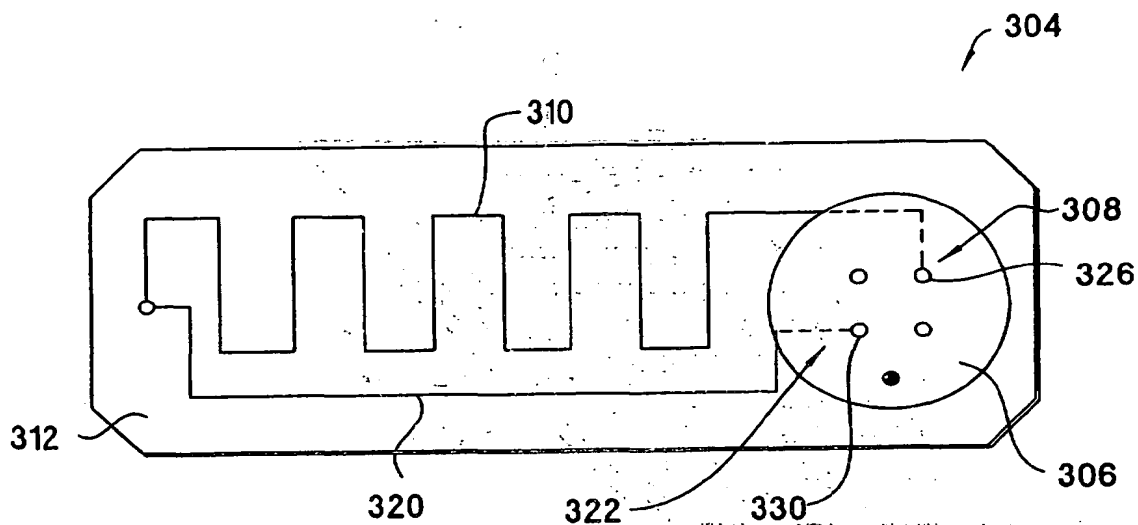


FIG. 19A

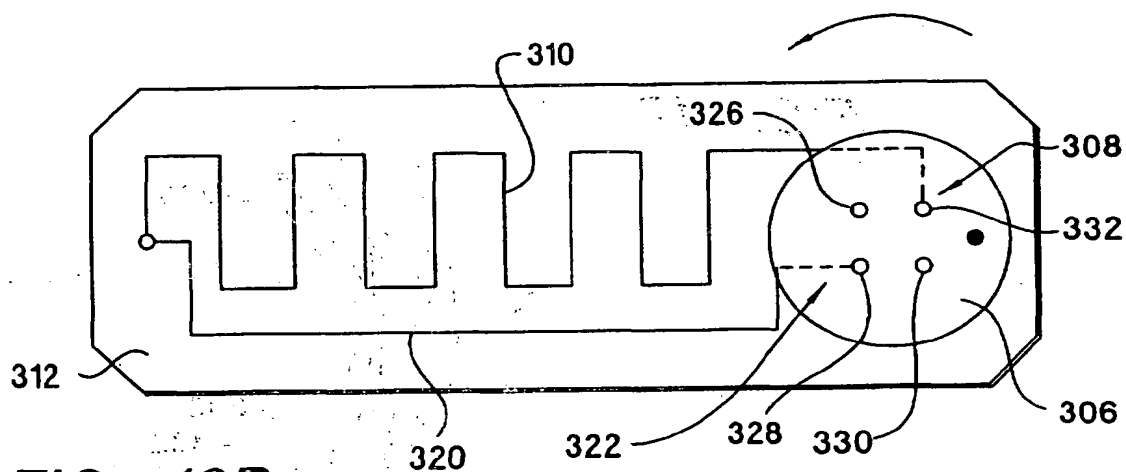


FIG. 19B

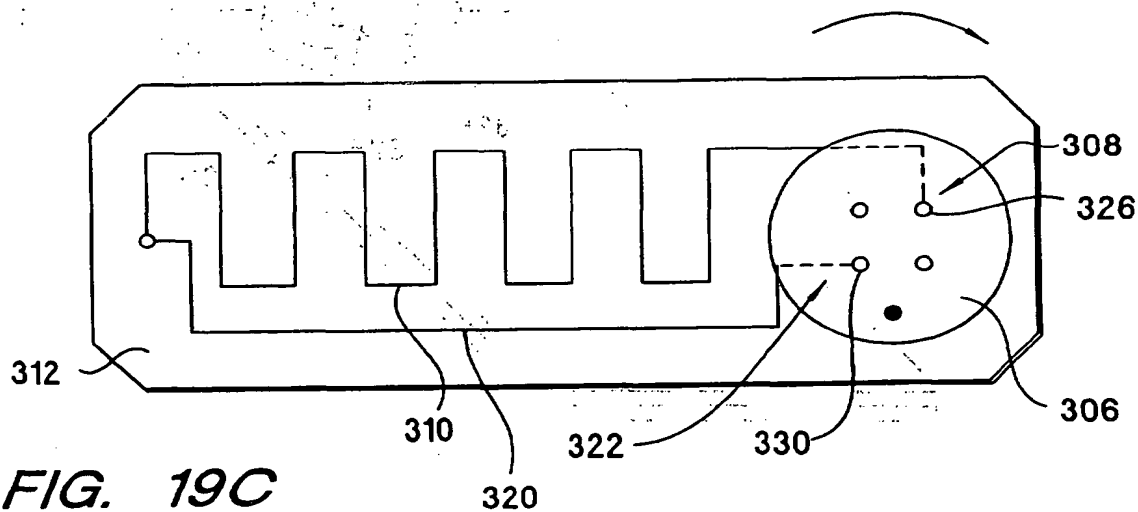


FIG. 19C

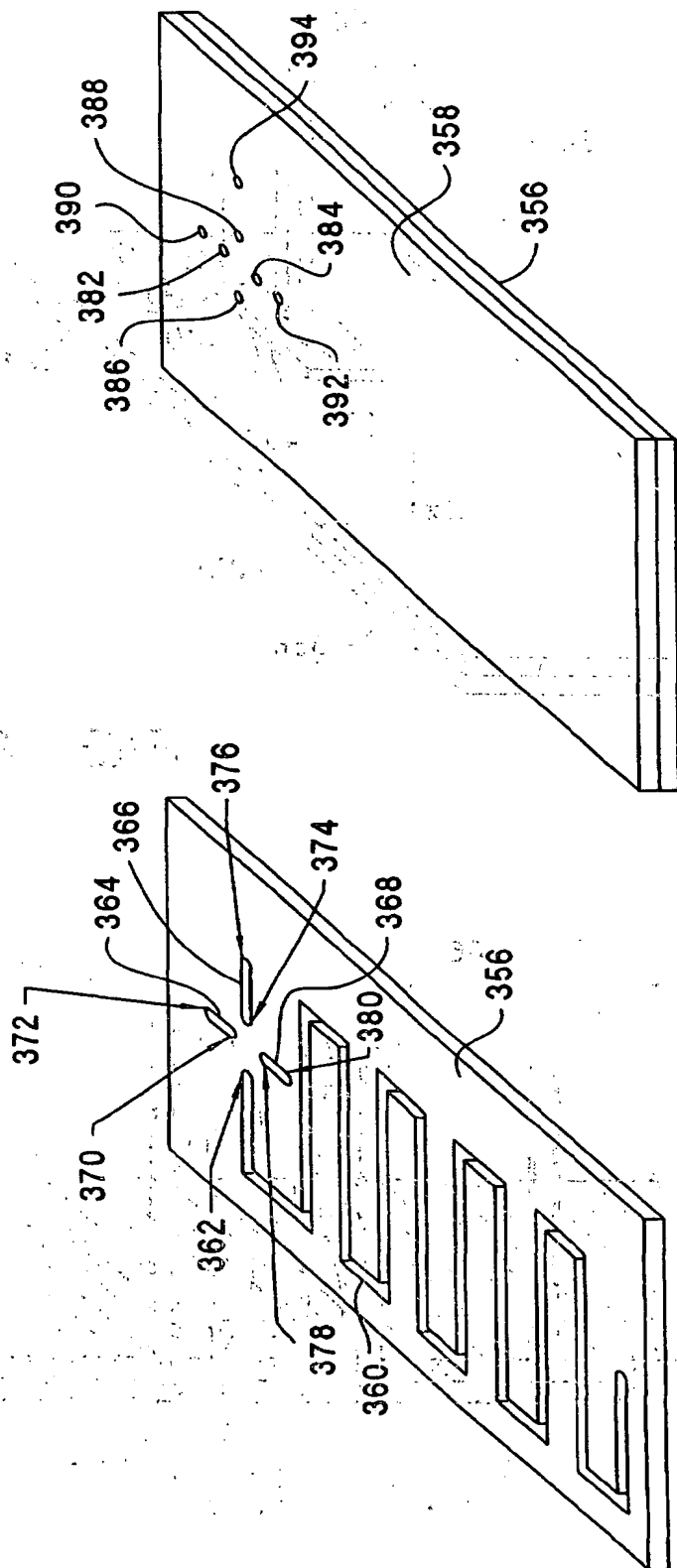


FIG. 21

FIG. 20

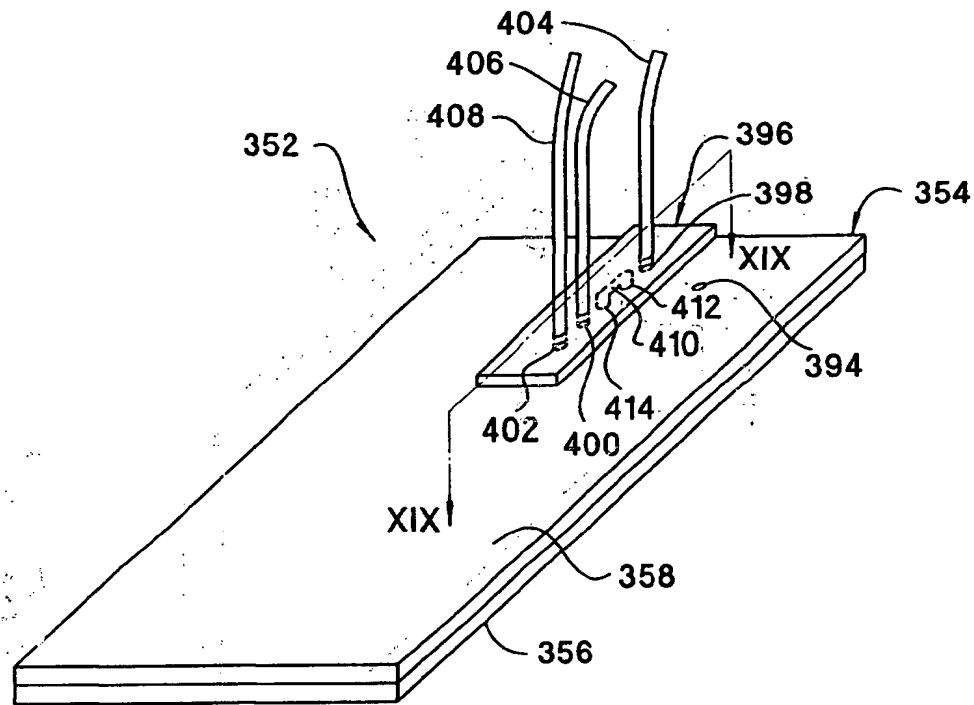


FIG. 22

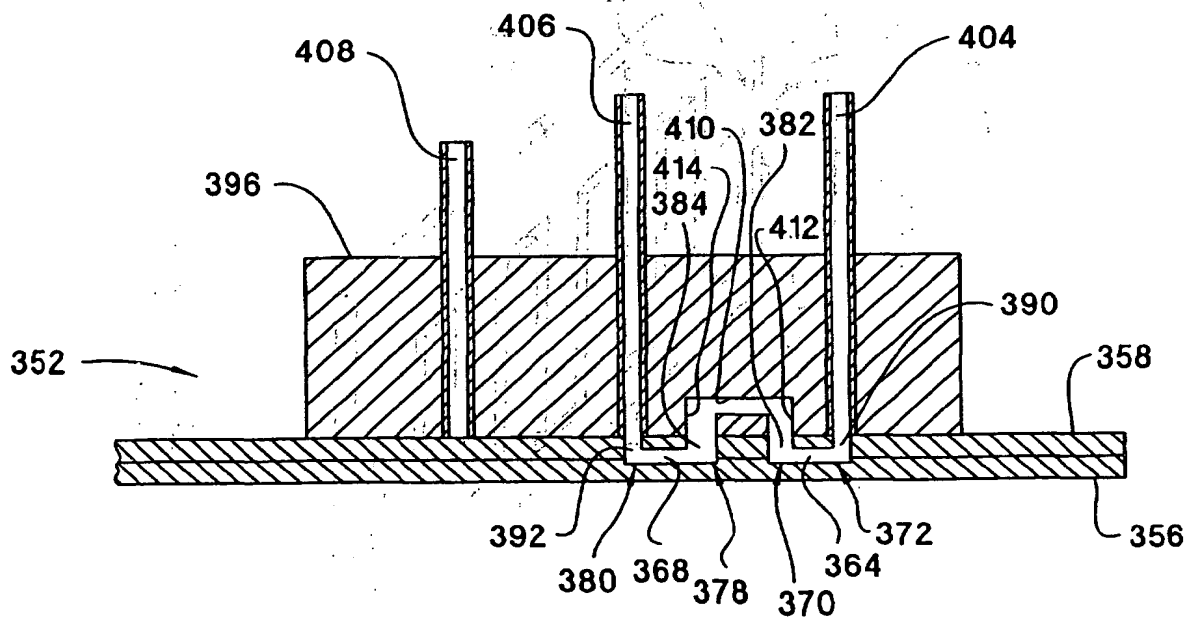


FIG. 23

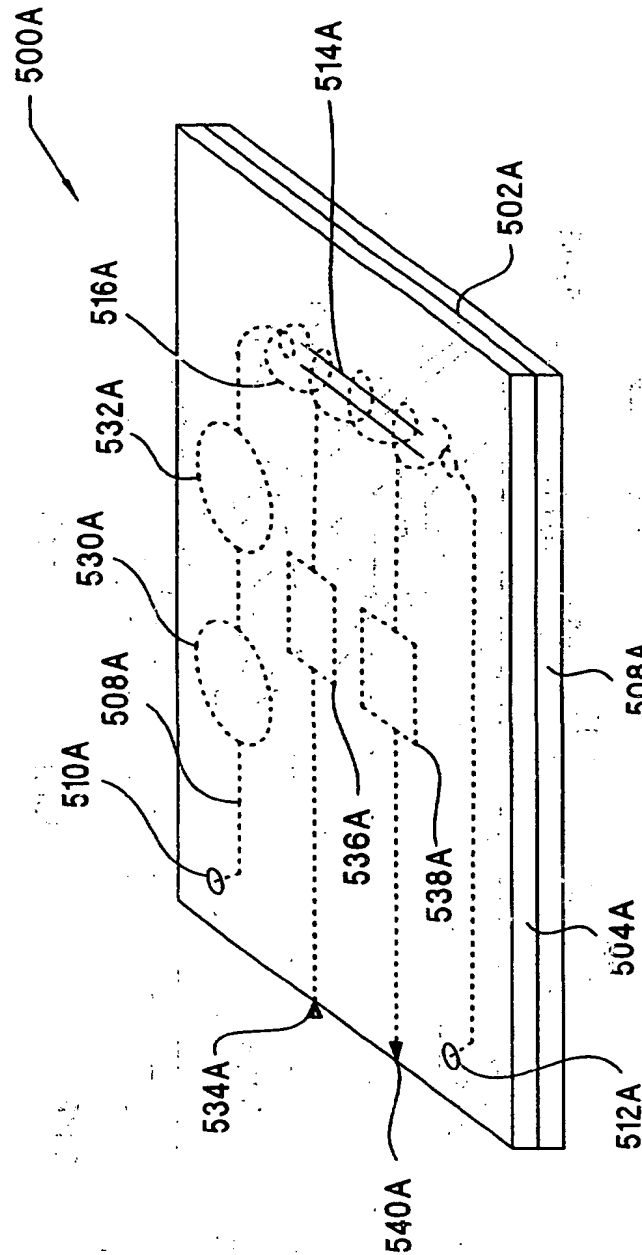


FIG. 24A

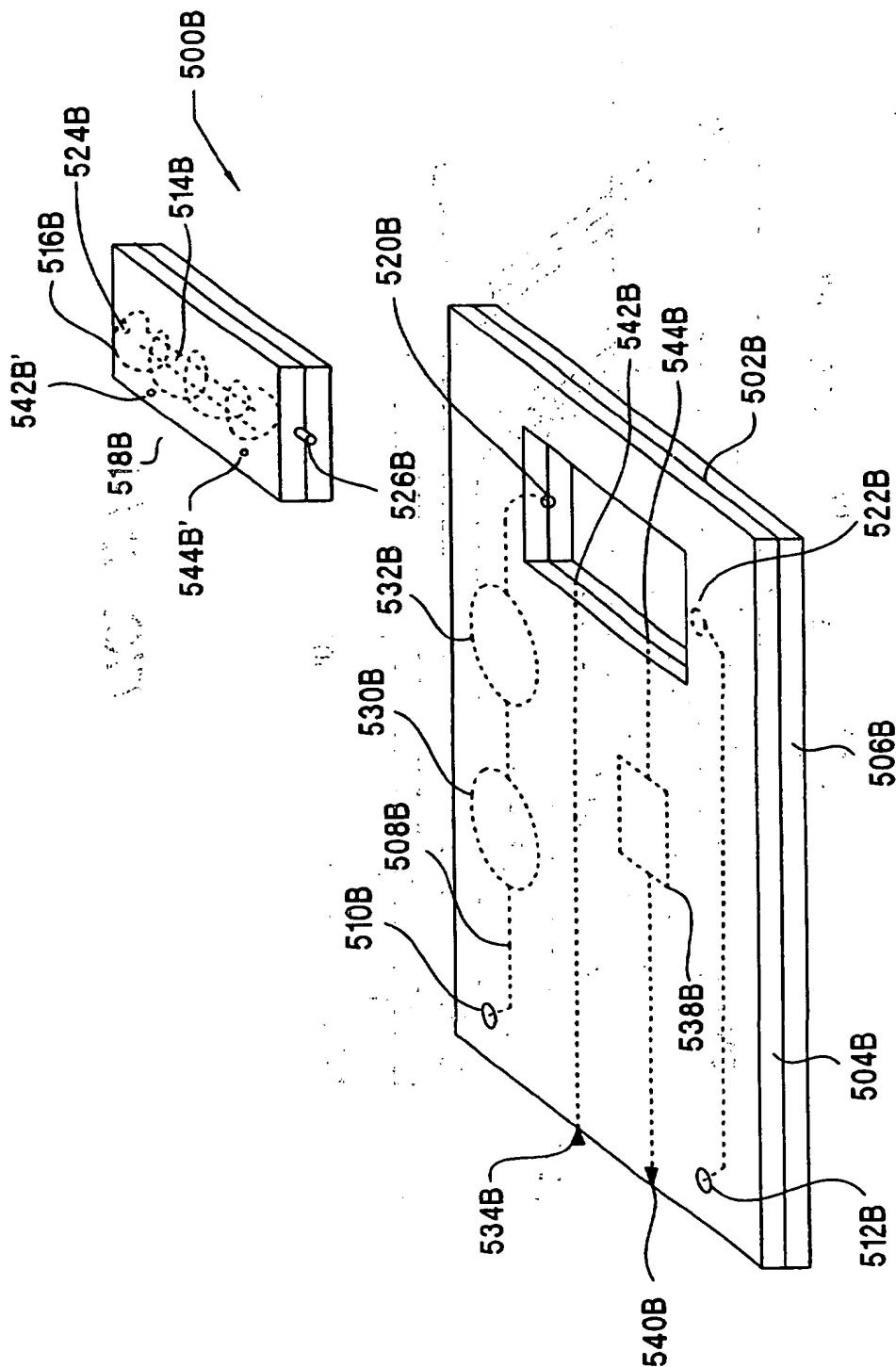


FIG. 24B

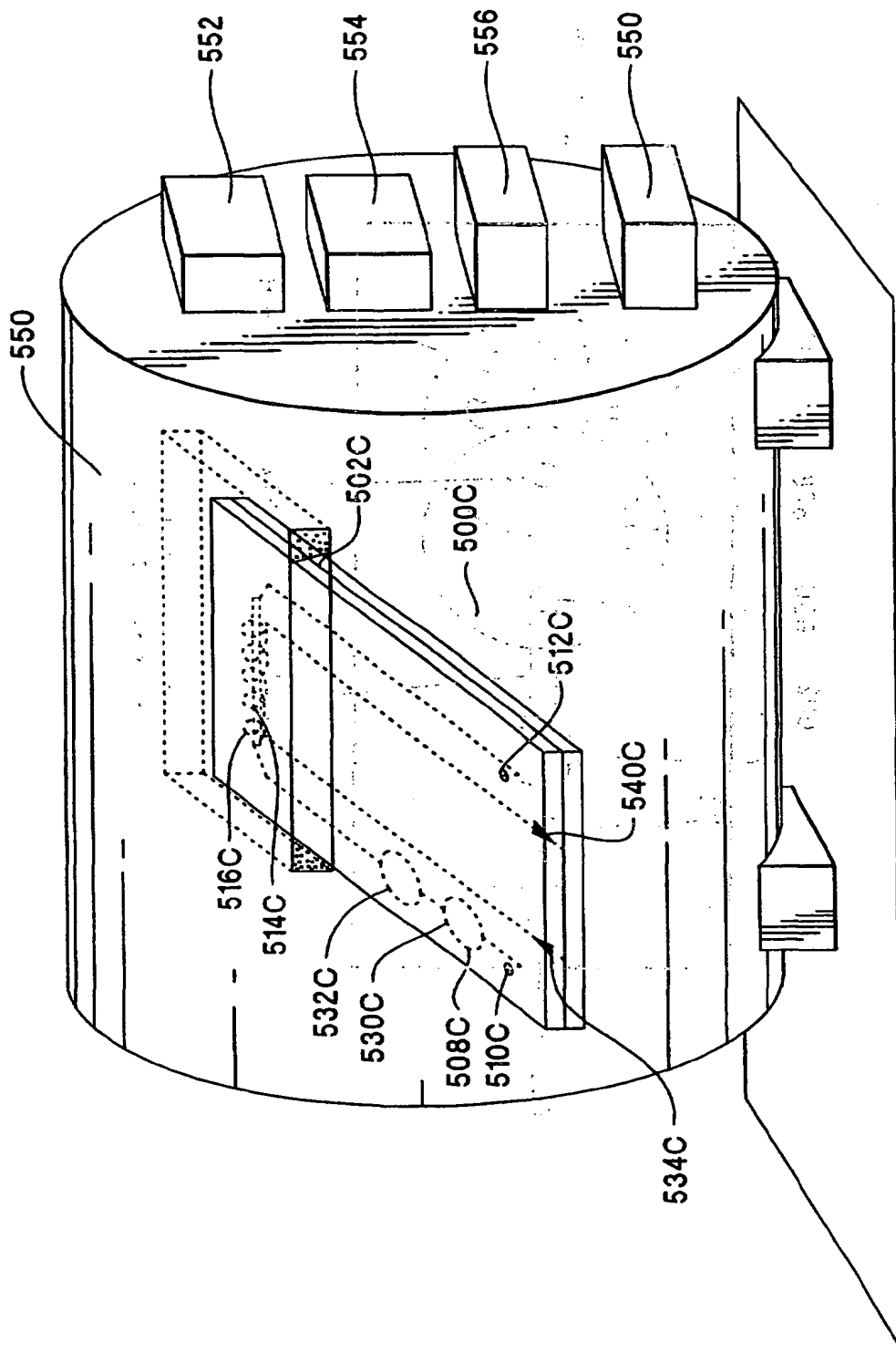


FIG. 25

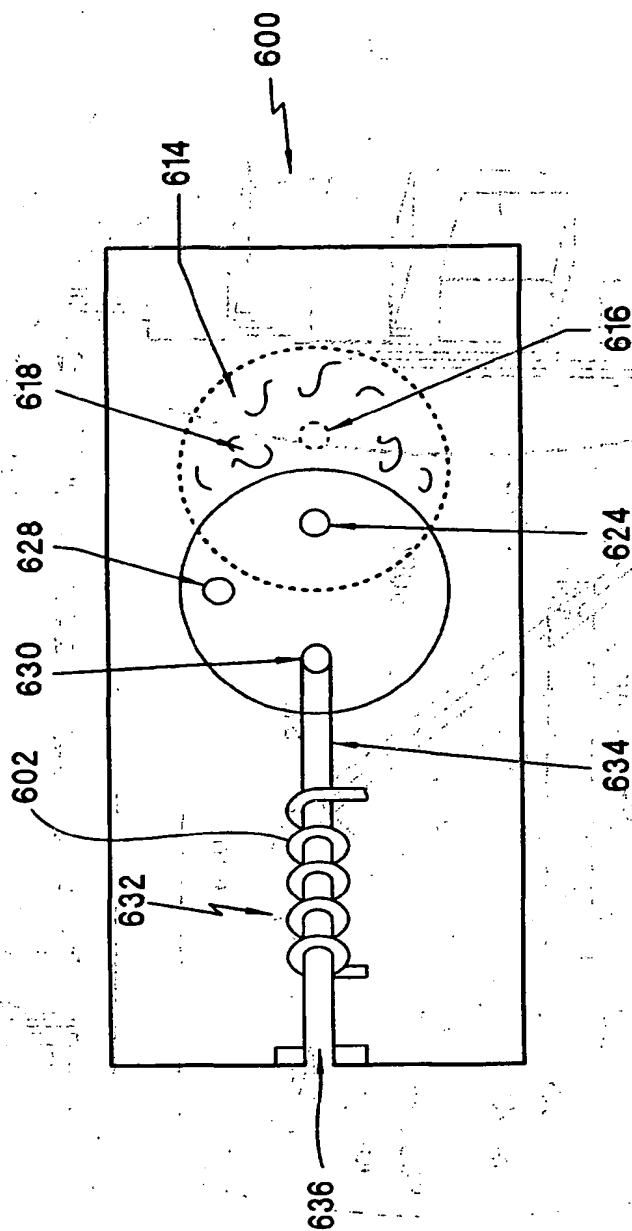


FIG. 26A

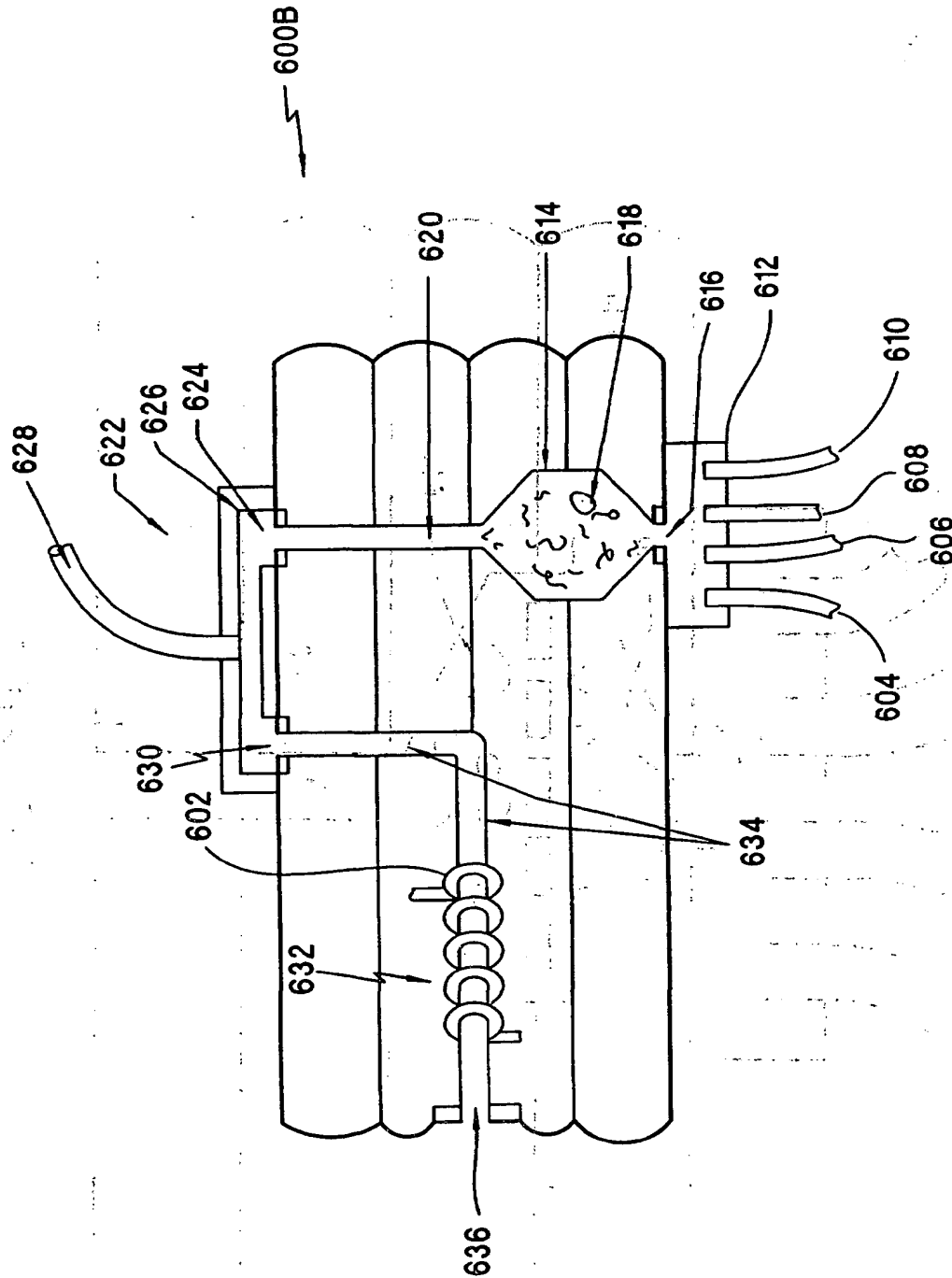


FIG. 26B

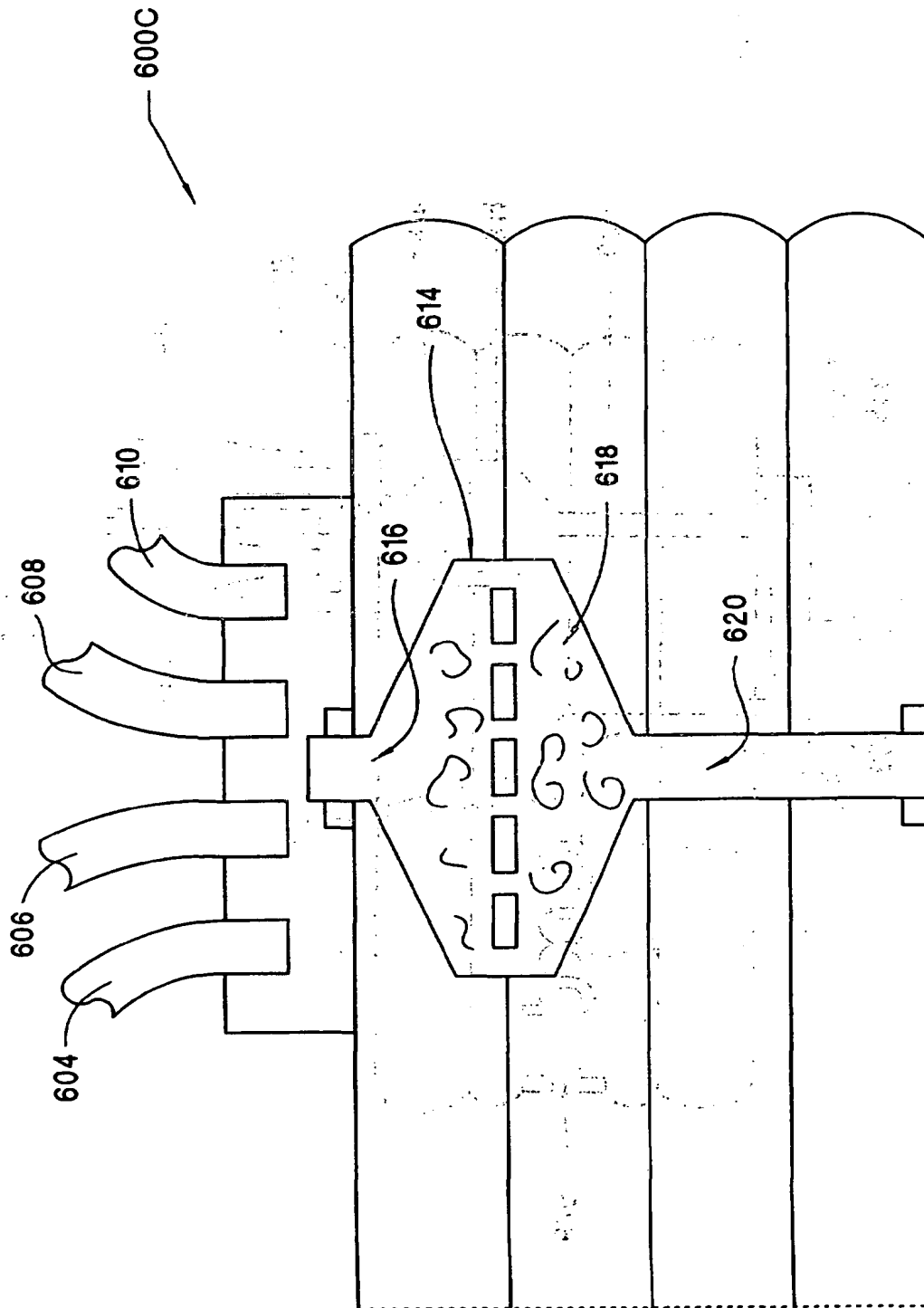


FIG. 26C

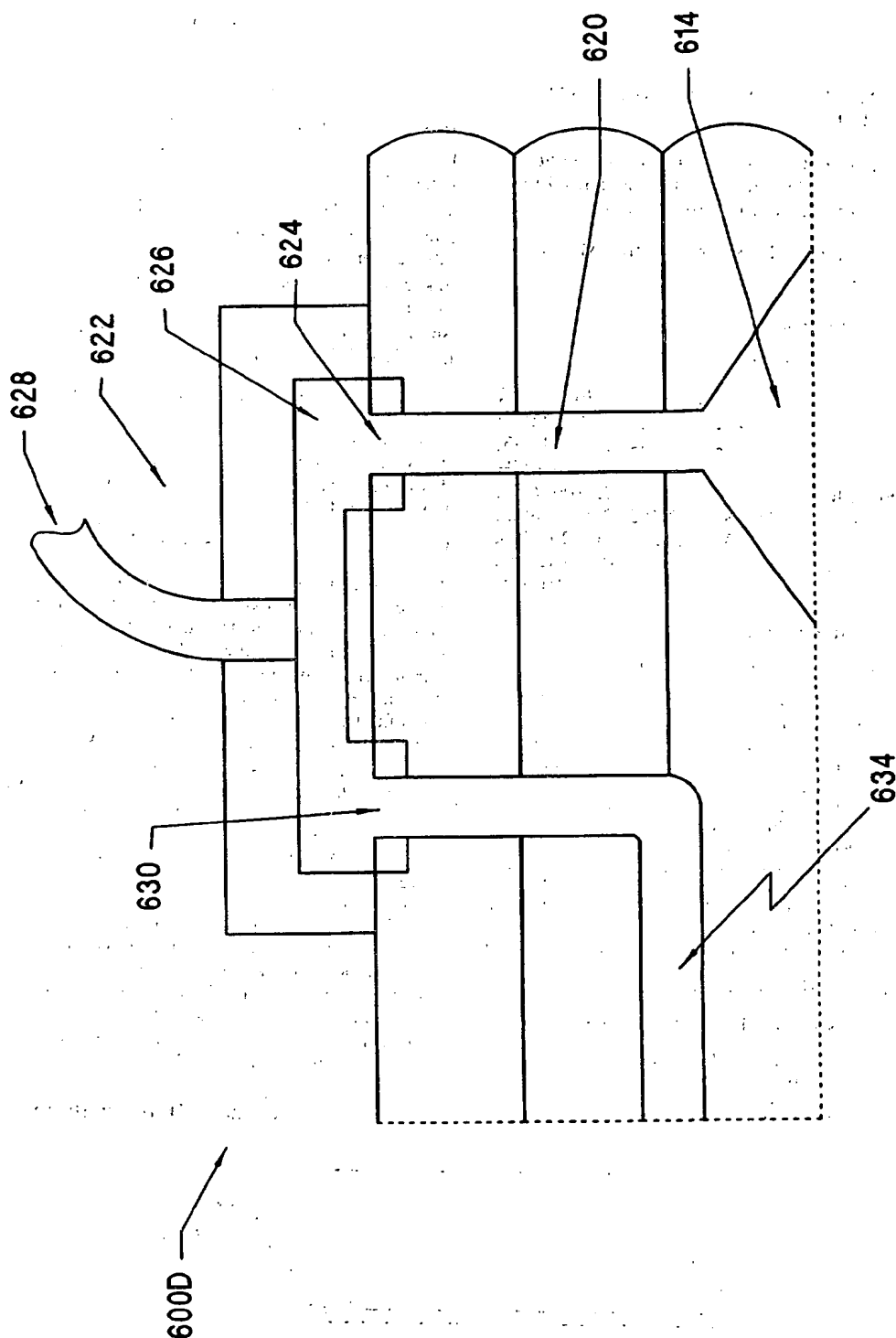


FIG. 26D